

UNIVERSITE DE PARIS

Année 1969

FACULTE DE PHARMACIE

Série U - n° 473

T H E S E

présentée

A LA FACULTE DE PHARMACIE

DE L'UNIVERSITE DE PARIS

pour l'obtention du titre de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITE DE PARIS

(mention Pharmacie)

par

Bernadette RAULT

Ancien Interne des Hôpitaux de Paris

Attaché-Assistant à la Faculté de Médecine de Paris

Soutenue le 25 Juin 1969

**CONTRIBUTION A L'ETUDE DE L'ACTION
PSYCHOLEPTIQUE EXPERIMENTALE DES ANTIHISTAMINIQUES.**

JURY :

MM. QUEVAUVILLER, Président

**BOISSIER }
GUERNET } Examinateurs**



Digitized by the Internet Archive
in 2026

UNIVERSITE DE PARIS

FACULTE DE PHARMACIE

Année 1969

Série U - n° 473

T H E S E

présentée

A LA FACULTE DE PHARMACIE

DE L'UNIVERSITE DE PARIS

pour l'obtention du titre de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITE DE PARIS

(mention Pharmacie)

par

Bernadette RAULT

Ancien Interne des Hôpitaux de Paris

Attaché-Assistant à la Faculté de Médecine de Paris

Soutenue le 25 Juin 1969

**CONTRIBUTION A L'ETUDE DE L'ACTION
PSYCHOLEPTIQUE EXPERIMENTALE DES ANTIHISTAMINIQUES.**

JURY :

MM. QUEVAUVILLER, Président

BOISSIER
GUERNET } Examineurs



PERSONNEL DE LA FACULTE DE PHARMACIE DE PARIS

ADMINISTRATION

MM. MALANGEAU P.	DOYEN
GUILLOT M. O *	Assesseur
DELAVEAU P.	Assesseur
RODINEAU L. *	Secrétaire Général
Mme FERRARI S.	Attaché Principal A.U.
M. JEANDEL L.	Attaché A.U.
Mme ESPINASSE M.L.	Attaché A.U.
M. BRENN A. *	Attaché A.U.
M. JACOB A. *	Attaché A.U.
Mme MUR A.M.	Attaché A.U.
Mle FRIZOL E.	Attaché A.U.
M. TRICAN J.N.	Attaché A.U.

DOYEN HONORAIRE

M. VALETTE Guillaume O *

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. LAUNOY L. O *
FLEURY P. O *
PICON M. O *

PROFESSEURS

MM. JANOT M.M. O * (Membre de l'Institut)	Pharmacie Galénique (T)
VALETTE G. O *	Pharmacodynamie (T)
PARIS R. O *	Matière Médicale (T)
GUILLOT M. O *	Physique (T)
GAUTIER J.A. O *	Chimie Organique (T)
Mle LAMBIN S. *	Microbiologie (T)
MM. RAOUL Y. *	Physiologie (T)
COURTOIS J.E. *	Chimie Biologique (T)
DOMANGE L. O *	Chimie Générale et Minérale (T)
TRUHAUT R. O * (Membre de l'Institut)	Toxicologie et Hygiène Industrielle (T)
MORETTE A. *	Hydrologie (T)
CAVIER R. *	Parasitologie (T)
QUEVAUVILLER A. *	Hygiène et Education Sanitaire (T)
MOREAU R. *	Pharmacie Chimique (T)
GERMAN A.	Microbiologie (T)
PIETTE M. *	Hématologie (T)
MALANGEAU P.	Chimie Analytique (T)
GIRARD M. *	Biochimie Appliquée (T)
DILLEMANN G.	Législation, Déontologie et Histoire de la Pharmacie (T)
DEYSSON G. *	Botanique (T)
FLAHAUT J.	Minéralogie (T)
RENAULT J.	Chimie Organique (T)
LE HIR A.	Pharmacie Galénique (T)
BOUDENE C.	Toxicologie et Hygiène Industrielle (T)
LARUELLE P.	Physique (T)
ROSSIGNOL P.	Pharmacodynamie (T)
MANGEOT A.	Pharmacie galénique industrielle
DELAVEAU P.	Sémiologie et Pathologie générale (T)
COHEN Y.	Pharmacodynamie
RENAULT H.	Physique
BOURDON R.	Chimie Analytique
REYNAUD P.	Pharmacie Chimique
LE MOAN R.	Toxicologie
POISSON J.	Pharmacie Galénique
MICHEL R.	Endocrinologie (T)

MM.	LECLERC M.	Hématologie
	PERCHERON F.	Chimie Biologique
	SAVEL J.	Biologie Animale

MAITRES de CONFERENCES

MM.	PAOLETTI C.	Toxicologie
	DESIGNES A.	Cryptogamie et Technique
		Bactériologique
	BORY M.	Microbiologie
	MIOQUE M.	Chimie Organique
	GUIGNARD J.L.	Botanique Générale
	GOUNELLE J.C.	Physiologie
	BINET P.	Biologie Animale
	COMBET-FARNOUX C.	Chimie Organique
Mme.	PLAT M.	Législation et Déontologie
		Pharmaceutique
MM.	DELACOUX E.	Pharmacie Chimique
	DUCHON D'ENGINIERES M.	Chimie Organique
	ADOLPHE C.	Physique
	GUERNET M.	Chimie Analytique
	DIDRY J.	Mathématiques appliquées aux
		Sciences expérimentales
	KHODADAD P.	Chimie Minérale
	PUISIEUX F.	Pharmacie Galénique
	GUERIN H. (Chargé de cours)	Matière médicale
	PERLES R. (Dél.)	Chimie Biologique
	YONGER J. (Dél.)	Chimie Analytique
	MESTRE J. (Dél.)	Botanique
	RIVET J. (Dél.)	Chimie Générale et Minérale
	HAZEBROUCQ G. (Dél.)	Physique
	BOURRINET P. (Dél.)	Hygiène
	ETIENNE J. (Dél.)	Mathématiques
	SOULEAU Ch. (Dél.)	Chimie Générale et minérale
	HAMON M. (Dél.)	Chimie Analytique
	AGNERAY J. (Dél.)	Biologie
	DREUX C. (Dél.)	Biochimie Appliquée
	ROUSSELET F. (Dél.)	Chimie Analytique

MAITRES de CONFERENCES HONORAIRES

MM.	GESTEAU P. ✽
	GUERIN H. ✽
Mme.	HARISPE M.
Mlle.	LONGUEVALLE S.

CHEFS de TRAVAUX PRATIQUES (Liste alphabétique)

MM.	ADAM Yves	T.P. Pharmacie Chimique 5ème A.
	AYMARD Pierre	E.D. Physiologie
Mlles	BARNIER Suzanne (Dél.)	Mathématiques
	BERNARD Jacqueline	Bactériologie 5ème A.
M.	BESANCON Pierre (Dél.)	Mathématiques
Mmes	BLANC Jeanine	E.D. Chimie Organique 1ère A.
	BONALY Jacqueline (Dél.)	E.D. Botanique 1ère A.
Mlle.	BOURNIQUE Claude	T.P. Physiologie Végétale
MM.	BRALET Michel (Dél.)	E.D. Zoologie 1ère A.
	CANAL Jacques (Dél.)	Biochimie Appliquée 5ème A.
	CARLIER Alain	CES Pharmacie Galénique Industrielle
	CARRE Daniel (Dél.)	Mathématiques
Mlle	CARRERE Clothilde	T.P. Microbiologie 4ème A.
Mme	CENAC Jacqueline	CES Parasitologie
M.	CERCEAU Henri (Dél.)	E.D. Chimie Minérale 1ère A.
Mme	CHARPENTIER Madeleine	E.D. Chimie Générale et Minérale
M.	CHERON J. Marie (Dél.)	T.P. Chimie Biologique
Mlles	CHOIX Marguerite	T.P. Pharmacie Galénique
	CLAIR Geneviève	E.D. Essais Médicaments Végétaux

MM.	DAGRON Christian	E.D. Chimie Générale et Minérale
	DAVY Jean (Dél.)	CES Biochimie
Mlle	DECAUDIN M. Thérèse	T.P. Parasitologie 4ème A.
MM.	DELATTRE Jacques (Dél.)	Biochimie Appliquée 5ème A.
	DELCOURT Alain (Dél.)	E.D. Botanique
	DOUSSIN Alexandre	T.P. Chimie Analytique 5ème A.
Mlle.	DUMANT Geneviève	CES Contrôle médicaments (Physico-chim.)
Mme.	DUPONT Charlotte	T.P. Pharmacodynamie
M.	ETIENNE Guy	T.P. Pharmacie Galénique
Mme.	FAURE Liliane	E.D. Chimie Organique
Mlles	FLEURY Solange	E.D. Chimie Analytique Quantitative 2ème A.
	FOGLIETTI Anne Marie	T.P. Chimie Biologique
MM.	GIRARDEAU François (Dél.)	T.P. Chimie Organique 5ème A.
	GOBERT Jean (Dél.)	T.P. Zoologie 1ère A.
Mlle.	GOUSAT Marie-José	E.D. Botanique 1ère A.
MM.	GROSSIORD J. Louis (Dél.)	T.P. Physique 1ère A.
Mlle.	GUILLOUX Edith (Dél.)	T.P. Chimie Biologique
MM.	HARISPE Jean	T.P. Chimie Organique 2ème A.
	HENRY Jacques	Essais médicaments chimiques et galéniques
Mmes	HUBERT Jeanne	CES Bactériologie, Immunologie
	JULIEN Maud	E.D. Physique 2ème A.
M.	JULIEN René	E.D. Chimie Générale et Minérale 1ère A.
Mlle	JUND Yvonne	CES Microbiologie, Bactériologie
MM.	LALLEGERIE Pierre (Dél.)	CES Biochimie
	LAROCHE Jacques	Hygiène Education Sanitaire
	LEBOEUF Michel	CES Pharmacotechnie Galénique
Mme.	LEDUC Yvette	Chimie Analytique Qualitative
M.	LEGENDRE Lucien (Dél.)	T.P. Chimie Organique 2ème A.
Mme.	LEGER Nicole	Parasitologie 5ème A.
MM.	LELUAN Georges	Bactériologie C.E.S.
	LELUC Robert	TP. Microbiologie 5ème A et Biologie
	LEMAY René	Législation
	LEMONNIER Alain	T.P. Chimie Analytique Quantitative
	LEPAREUR Christian (Dél.)	Mathématiques
Mme.	LEQUANG Thuan (Dél.)	T.P. Chimie Analytique Qualitative
M.	LEVILLAIN Pierre	E.D. Chimie Analytique 1ère A.
Mme.	LEVY Françoise (Dél.)	E.D. Botanique 2ème A.
M.	LIKFORMAN Joseph	E.D. Physique 1ère A.
Mlle	LONGEVIALLE Monique	E.D. Botanique 1ère A.
MM.	MACCARIO Jean (Dél.)	Mathématiques
	MAHUZIER Georges	T.P. Chimie Analytique Qualitative
	MANDEREAU Jean	CES Pharmacotechnie Chimique
	MANET Léon	Chimie Biologique C.E.S.
	MARTIN FRERE Henry	T.P. Chimie Générale et Minérale 1ère A.
	MAUGUEN Yves (Dél.)	Mathématiques
Mlles	MICHELET Annick	E.D. Chimie Générale et Minérale 2ème A.
	MORIN Hélène	CES Pharmacodynamie
Mme.	MOURY Jacqueline (Dél.)	T.P. Zoologie 1ère A.
M.	N'GUYEN Phu Lich (Dél.)	CES Toxicologie
Mmes	NOTTEGHEM M. Jacqueline	T.P. Parasitologie 4ème A.
	PANOUSE Jacqueline	Microbiologie et Virologie C.E.S.
	PAOLAGGI Françoise	CES Electrochimie
MM.	PARIS Michel	CES Contrôle médicaments (Biologie)
	PESTIS Jean	T.P. Anatomie Physiologie Humaines
Mme.	PIETTE Colette	Hématologie Biologie 5ème A.
MM.	POULLAIN Pierre	CES Hématologie
	POUSSET Jean-Louis	Chimie Extractive
	QUENEZ Pierre	T.P. Chimie Générale et Minérale 1ère A.
Mme.	ROBERT Monique	CES Immunologie Microbiologie
M.	RODIER Noël (Dél.)	E.D. Physique 2ème A.
Mlles	ROLLEN Alice ✱	T.P. Botanique 1ère A.
	ROUSSELET Renée	Essais Médicaments Végétaux
Mmes	RUDLER M. (Dél.)	E.D. Chimie Organique
	SALES Nicole	T.P. Physiologie
M.	SCHUSTER Jean	Toxicologie 4ème et 5ème A.
Mlle	SORIA Claudine	Biochimie Appliquée 5ème A.
Mme	SEILLER Monique	T.P. Pharmacie Galénique Industrielle

Mlle	STRUPLER Nicole	E.D. Chimie Générale et Minérale 1ère A.
M.	THUONG CONG TRIEU	T.P. Chimie Analytique Quantitative
Mlle.	TROUPEL Solange	T.P. Chimie Analytique Quantitative
MM.	VIERFOND J. Michel	T.P. Chimie Organique 5ème A. (synthèse organique)
	VILLERS Jacques	T.P. Physique 2ème A.
Mme.	WELBY Josette (Dél.)	T.P. Pharmacie Galénique

BIBLIOTHEQUE

Mlle	RUYSSSEN Y ✱	Conservateur en Chef
Mme	DESGRIPPES A.	Conservateur
Mlle	BOUVRESSE A.M.	Bibliothécaire
Mme	COULET M.A.	Bibliothécaire
Mlle	LANGLOIS C.	Bibliothécaire

Légion	{ ✱ Chevalier
d'Honneur	{ O Officier
	{ C Commandeur

Paris, le 15 Janvier 1969

A Monsieur le Professeur A. QUEVAUVILLER,

qui nous a fait le grand honneur de présider notre
Jury de Thèse et nous a accueillie avec une par-
ticulière bienveillance.

En témoignage de notre profonde et respectueuse
gratitude.

A Monsieur le Professeur J. R. BOISSIER,

Qui est notre Patron dans toute l'acception du terme. Nous sommes fière d'avoir été Interne dans son Service de l'Hôpital Raymond Poincaré puis son Assistante dans la Chaire de Pharmacologie de la Faculté de Médecine de Paris et nous avons conscience d'être une bien modeste élève.

Nous tenons à lui exprimer notre profonde gratitude, non seulement pour nous avoir proposé ce sujet de travail mais aussi pour la ferme autorité dont il nous a chaque jour entouré et plus encore pour les encouragements qu'il n'a cessé de nous prodiguer.

A Monsieur le Professeur Agrégé M. GUERNET,

Dont nous nous flattons d'avoir été l'Interne dans
son Service de l'Hôpital Raymond Poincaré.

Il nous a toujours reçu avec une grande cordialité
et conseillé avec compétence.

Nous le remercions très vivement d'avoir accepté
de faire partie de notre Jury.

A Monsieur le Professeur R. WOLFROMM,

Avec l'expression de notre gratitude pour l'aide
particulièrement précieuse qu'il nous a apportée.

A Monsieur le Professeur Agrégé P. SIMON,

Il nous a toujours accueilli avec amabilité et grande simplicité et nous a beaucoup guidé au cours de ce travail.

En témoignage de notre reconnaissance et de notre respectueux attachement.

Nos remerciements vont également :

- A tous les Collaborateurs de Monsieur le Professeur BOISSIER dans la Chaire de Pharmacologie de la Faculté de Médecine de Paris et à l'Unité de Recherches de Neuro-Psycho-Pharmacologie.
- A tous mes amis.
- A ma famille.

dont l'aide et les encouragements m'ont permis d'achever ce travail.

SOMMAIRE

Pages

- INTRODUCTION

- Rappel historique :	1
- Effets centraux des antihistaminiques :....	2
- Mécanismes de l'action centrale :.....	4
. données métaboliques :	4
. données pharmacologiques :	6
. données biochimiques :	7
- Buts de ce travail :.....	7

- PREMIERE PARTIE - DESCRIPTION DES PROTOCOLES EXPERIMENTAUX

- Chapitre I - CHOIX DES ANIMAUX.....	9
- Chapitre II - CHOIX DES SUBSTANCES :.....	11
- Chapitre III - CHOIX DES METHODES.....	15
1 - Tests de comportement en situation libre :	16
a) - observation des animaux	16
b) - mesure de la motilité spontanée : ..	17
c) - test de l'évasion:.....	17
d) - test de la planche à trous :	18
2 - Tests d'incapacitation motrice :.....	19
a) - test de la tige tournante :.....	19
b) - test de la traction :.....	20
c) - test de la cheminée :	20
3 - Test d'inhibition d'un comportement agressif:	
- test de la bataille électrique :	21
4 - Tests d'interaction avec les hypnotiques :	
- Chloral, Barbital, Phénobarbital : ..	22

- DEUXIEME PARTIE - RESULTATS

- Chapitre I - TESTS DE COMPORTEMENT EN SITUATION LIBRE :	23
1 - Observation des animaux	23
- Résultats et discussion :	23
2 - Mesure de la motilité spontanée	
- Résultats et discussion :	27
3 - Test de l'évasion	
- Résultats et discussion :	32
4 - Test de la planche à trous	
- Résultats et discussion :	40
5 - Résultats généraux des tests de comportement en situation libre :	48
- Chapitre II - TESTS D'INCAPACITATION MOTRICE:	
- Test de la tige tournante	
- Test de la traction :	
- Test de la cheminée	
Résultats et discussion :	53
- Chapitre III - TESTS D'INHIBITION D'UN COMPORTEMENT AGRESSIF	
- Test de la bataille électrique	
- Résultats et discussion :	75
- Chapitre IV - TESTS D'INTERACTION AVEC LES HYPNOTIQUES = CHLORAL, BARBITAL, PENTOBARBITAL	
- Résultats et discussion :	81
- TROISIEME PARTIE - DISCUSSION GENERALE	
- Chapitre I - EFFETS CENTRAUX DES DIFFERENTS ANTIHISTAMINIQUES :	87
1 - Chez l'animal :	87
2 - Chez l'homme :	91
3 - Mécanisme de l'action centrale :	93
- Chapitre II - PHARMACOLOGIE PREVISIONNELLE :	
1 - Relation entre la clinique et l'expérimentation:	95
2 - Rôle des méthodes d'étude utilisées :	96
- Les tests que nous avons choisis	
- Les tests utilisés par divers auteurs	

III

	Pages
3 - Rôle de la structure chimique :	98
4 - Place de la psychopharmacologie dans l'étude pharmacologique prévisionnelle des antihistaminiques :	99
- comparaison des résultats expérimentaux et cliniques :	99
- autres approches pharmacologiques : modifications du conditionnement de l'animal, de l'électroencéphalogramme et modifications biochimiques :	100
- CONCLUSIONS GENERALES :	101
- BIBLIOGRAPHIE :	105
- TABLEAUX :	
Tableau I - Dosage de l'histamine dans le cerveau:	5
Tableau II (a) - Structure des antihistaminiques :	13
Tableau II (b) - Dénomination des antihistaminiques:	13
Tableau III (a) - Mortalité et comportement :	24
Tableau III (b) - Mortalité et comportement :	25
Tableau IV (a) - Tests de comportement en situation libre :	50
Tableau IV (b) - Tests de comportement en situation libre :	51
Tableau V - Effets des différents antihistaminiques sur les différents tests :	89
- FIGURES :	
1 - Activité motrice chez la souris,	29
2 - Activité motrice chez la souris	31
3 - Test de l'évasion,	33
4 - Test de l'évasion	35
5 - Test de l'évasion	37
6 - Test de l'évasion	39
7 - Test de la planche à trous	41
8 - Test de la planche à trous	43
9 - Test de la planche à trous	45
10 - Test de la planche à trous	47
11 - Tests d'incapacitation motrice -Diphenhydramine	57
12 - Tests d'incapacitation motrice -Brompheniramine	59
13 - Tests d'incapacitation motrice -Cinnarizine	61
14 - Tests d'incapacitation motrice -Prométhazine	63
15 - Tests d'incapacitation motrice -Oxométhane	65
16 - Tests d'incapacitation motrice -Méclastine	67
17 - Tests d'incapacitation motrice -Piméthixène	69

IV

	Pages
18 - Tests d'incapacitation motrice	71
19 - Tests d'incapacitation motrice	73
20 - Test de la bataille électrique	77
21 - Test de la bataille électrique	79
22 - Potentialisation des hypnotiques	83
23 - Potentialisation des hypnotiques	85

oOo

INTRODUCTION

En 1937, BOVET et STAUB découvrirent les effets pharmacologiques des premiers antihistaminiques. Leurs résultats furent confirmés et complétés par d'autres auteurs (PARROT, 1942 - 87, HALPERN, 1942 - 56, BOVET et WALTHERT, 1944 - 20). Seule l'activité périphérique de ces substances était mise en évidence.

Mais dès le début de leur utilisation thérapeutique, de nombreux rapports cliniques ont montré que ces antihistaminiques exerçaient une action centrale le plus souvent dépressive.

C'est alors que de nouveaux antihistaminiques ont été synthétisés dans le but d'obtenir des dérivés plus actifs et possédant moins d'effets secondaires et en particulier pas d'effet sédatif. Toutefois l'étude pharmacologique de leur action sur le système nerveux central ne figure qu'exceptionnellement dans les publications concernant l'étude de substances nouvelles. L'exemple de la pyribenzamine et de la diphenhydramine illustre bien cette carence (YONKMAN et coll., 1946 - 112, LOEW et coll., 1946 - 77, LOEW, 1950 - 76, FEINBERG et BERNSTEIN, 1947 - 46, BURN, 1954 - 24, OLANSKY et coll., 1960 - 86); lorsqu'une telle étude a été entreprise, c'est le plus souvent de façon très succincte (COURVOISIER et coll., 1962 - 36). Cependant depuis quelques années, l'action centrale des antihistaminiques fait l'objet de recherches plus approfondies (HALPERN et coll., 1963 - 59, JULOU et coll., 1966 - 66, FURGIUELE et coll., 1966 - 49).

- EFFETS CENTRAUX DES ANTIHISTAMINIQUES

La diversité des méthodes utilisées illustre la difficulté de mettre en évidence l'effet sédatif des antihistaminiques chez l'Animal. En outre, de fortes doses sont souvent nécessaires pour obtenir cet effet.

Les principales études utilisent les méthodes suivantes :

- 1 - Observation des animaux,
- 2 - Modification de l'électroencéphalogramme chez le Lapin et le Chat,
- 3 - Potentialisation des hypnotiques chez la Souris et le Rat,
- 4 - Action anticonvulsivante (choc électrique - pentétilazol - picROTOXINE - crise audiogène),
- 5 - Extinction des réflexes conditionnés,
- 6 - Modification d'un comportement imposé chez le Rat ou la Souris (cage mobile, caisse tournante, effet "gratteur" de la mescaline, traction, souris agressives).

Le choix de ces méthodes appelle deux remarques :

- la plupart de ces méthodes ne sont pas spécifiques d'un effet sédatif.

- l'utilisation de la potentialisation des effets des barbituriques semble discutable en l'absence de données métaboliques précises. Certains antihistaminiques dont la Chlorcyclizine (CONNEY et coll. 1961 - 33) sont capables de modifier l'activité enzymatique des microsomes hépatiques par induction simple ou biphasique. Lorsque le barbiturique administré après une telle substance, c'est le cas de l'hexobarbital et du pentobarbital, est métabolisé au niveau du foie, sa durée de vie et de ce fait son temps d'action seront soit augmentés, soit diminués indépendamment de toute interaction pharmacologique (CONNEY et BURN - 32). On peut ainsi imaginer une potentialisation des effets d'un barbiturique administré après un antihistaminique inhibiteur enzymatique et inversement une diminution des effets du même barbiturique administré après un antihistaminique activateur enzymatique. Avant d'utiliser une telle méthode, il convient donc de savoir, si l'antihistaminique choisi modifie l'activité enzymatique microsomiale ou non et si le barbiturique retenu est dégradé ou non au niveau du foie (FUJIMORI - 48).

Les méthodes qui viennent d'être citées n'ont pas permis de mettre clairement en évidence les effets centraux de tel ou tel antihistaminique.

WINTER - 106 en 1948 ne trouve aucune action sédatrice après administration orale ou parentérale de divers antihistaminiques, chez la Souris, le Rat, le Cobaye et le Singe. Il explique ce phénomène par l'existence de deux actions superposées des antihistaminiques sur le système nerveux central, l'effet sédatif étant masqué par une excitation co-existante. D'un autre côté WINTER, 106, montre l'effet potentialisateur de certains antihistaminiques sur l'action hypnotique des barbituriques chez la Souris. ABBOZZO & coll. (1951) -1- arrivent aux mêmes résultats sur différentes espèces animales. Mais CRONHEIM et EHRLICH (1951) -37- qui utilisent d'autres antihistaminiques, ne trouvent aucune potentialisation des barbituriques.

FEINBERG et coll (1950) -47- considèrent que l'action sédatrice n'existe pas chez l'Animal à l'inverse de ce que l'on constate chez l'Homme.

De nombreux rapports cliniques (D'ARCY -3-, BENDA et ORNSTEIN -5-, CONOVICI - 34-, DI MASCIO et coll. -43- FEINBERG -45-, HALPERN et HAMBURGER -58-, HAZARD -60-, JOSEPH -65-, KLECKNER -68-, LOVELESS -78-, PELLERAT, -88- PLICHET -90-, SACHS -92-, WARIN - 104-, WERNER -105-, WOLFROMM et LIACOPOULOS -110-, WYNGAARDEN et SEEVERS -111- WALDBOTT -103-) décrivent une action centrale des antihistaminiques qui aux doses efficaces seraient responsables des effets suivants: sédation, somnolence, dépression centrale, fatigue, lassitude, ataxie, confusion mentale. Ce sont les manifestations les plus précoces et les plus fréquemment rencontrées en thérapeutique.

Certains antihistaminiques ont une action centrale plus prononcées que d'autres. Ainsi la prométhazine et la diphenhydramine possèdent une action sédatrice très importante. La prométhazine semble avoir la propriété sédatrice la plus forte, alors que la triprolidine et la cinnarizine provoquent seulement une faible somnolence facilement combattue par diminution de la dose thérapeutique (WOLFROMM et LIACOPOULOS, 1957 -110-).

Bien qu'un des effets secondaires des antihistaminiques le plus gênant en thérapeutique soit la sédation, le symptôme le plus souvent observé après un surdosage, résulte d'une stimulation centrale. WYNGAARDEN et SEEVERS -111- en 1951 ont fait une revue détaillée de la toxicité des antihistaminiques. Chez l'Homme cette excitation se traduit par de l'agitation, de la nervosité, des tremblements, de l'insomnie, voire des convulsions. Les enfants semblent particulièrement sensibles à l'action convulsivante des antihistaminiques.

La quantité des rapports cliniques sur l'action des antihistaminiques, au niveau du système nerveux central, en tant que sédatifs aux faibles doses et excitants aux fortes doses contraste avec la rareté des travaux pharmacologiques.

Des essais expérimentaux, aux doses proches des doses toxiques, sur la plupart des espèces animales, il ressort que la stimulation du système nerveux central est la plus souvent décrite (HAZARD -60-, RAYNAUD -91-, VIAUD -101-, WALDBOTT -103-). Elle se caractérise par des signes progressifs d'hyperexcitabilité, des tremblements et des convulsions (LOEW, 1947 - 75). Certains auteurs décrivent une perturbation du comportement, mais aucun ne signale l'apparition de sommeil chez l'Animal.

oOo

- MECANISME DE L'ACTION CENTRALE DES ANTIHISTAMINIQUES

Il n'existe à l'heure actuelle aucune explication satisfaisante du mode d'action des antihistaminiques au niveau du système nerveux central. De nombreuses hypothèses ont été émises; elles reposent sur des données métaboliques, pharmacologiques et biochimiques.

- DONNEES METABOLIQUES

De nombreux travaux ont été consacrés à la répartition qualitative (BUDAY -23-, VOGT -102) et quantitative de l'histamine au niveau du système nerveux central (KWIATKOWSKI -72-, CARLINI et GREEN -27-, MICHAELSON et DOWE -82-, GREEN et ERICKSON 1964 -53-, 1967 -54-; GROSSLAND et coll. -55-, MEDINA et SHORE -80- EICHLER et FARAH - 44 bis.).

Les résultats obtenus (tableau I, page 5) ont longtemps été contradictoires. Les divergences observées s'expliquent par des raisons techniques, les méthodes utilisées jusqu'à ces dernières années n'étant pas spécifiques de l'histamine. On a ainsi pu mettre en évidence que lors du dosage par voie biologique de l'histamine, les effets de différentes substances comme la "Slow-réactive Substance" s'ajoutaient à l'effet propre de l'histamine. On évite actuellement cette interférence en effectuant deux dosages, avant et après mépyramine, de l'extrait cérébral (CARLINI et GREEN -27-).

Les méthodes chimiques de dosage de l'histamine utilisent la fluorescence qu'elle développe après condensation avec l'O. phtalaldéhyde.

AUTEURS	METHODES UTILISEES	ANIMAL	CONCENTRATION (Ng/g) de L'HISTAMINE			Cervelet
			Cerveau entier	Cortex	Tronc cérébral	
KWIATHOWSKI 72 - 1943	Biologique →	Chat		traces	280	2000
SHORE 94 - 1953	Chimique →		200 - 400			
CARLINI-GREEN 27 - 1963	Biologique → Chimique → (Shore)	Rat Rat	53 ± 5,2 246 ± 13,5			
MICHAELSON-DOWE 83 - 1963	Chimique → (Shore)	Cobaye	245 ± 10			
GREEN-ERICKSON 53 - 1964	Chimique → (Shore modifiée)	Rat		15	17	4
GROSSLAND- WOODRUFF 55 - 1966	Biologique → Chimique → (Shore mod.) Biologique →	Rat Rat Lapin	38 ± 2 145 ± 10	120 ± 15	70 ± 17	64 ± 13
MEDINA-SHORE 80 - 1966	Chimique → (shore mod.)	Rat	46 ± 0,03	60 ± 0,03	116 ± 0,013	31
GREEN-ERICKSON 53 - 1967	Chimique → (Shore mod.)	Cobaye	35	30	57	8
BOISSIER et coll. 18 - 1969	Chimique → (Boissier et coll.)	Rat	41,5 ± 1,2	40,2 ± 1,2	60 ± 3	21,5 ± 1,4

TABLEAU I - DOSAGE DE L'HISTAMINE DANS LE CERVEAU

Mais d'autres substances, physiologiquement présentes dans le cerveau possèdent la même propriété. Ce sont l'histidine (KREMER -71-) et l'histidinol (BOISSIER et coll., 1969 - 18-). Il a donc fallu attendre la mise au point d'une technique sélective d'extraction de l'histamine cérébrale pour éliminer ces interférences (MEDINA et SHORE -80-). A l'heure actuelle, les auteurs considèrent que le taux global d'histamine du système nerveux central varie selon les espèces entre 30 et 60 nanogrammes par gramme de tissu frais.

Pour certains auteurs (MICHAELSON et WHITTAKER -82), l'histamine cérébrale se répartirait en deux formes différentes, une forme libre et une forme particulaire.

Certains antihistaminiques semblent traverser la barrière hémato-méningée (DELBARRE et HARRICHAUX -41-) et auraient une localisation identique à celle de l'histamine, ceci laissant supposer qu'ils agissent sur les récepteurs histaminergiques (GROSSLAND et coll. - 55 bis).

A l'aide de la diphenhydramine et de différents ammoniums quaternaires, il a été montré que l'activité cérébrale augmente parallèlement à la liposolubilité, ce qu'on peut à priori expliquer par une pénétration cérébrale plus grande (HERZ et coll. -63-).

- DONNEES PHARMACOLOGIQUES

Plusieurs données pharmacologiques peuvent également éclairer le mécanisme de l'action centrale des antihistaminiques.

Antihistaminiques et récepteurs cholinergiques : la potentialisation des effets hypnotiques du chloral par l'histamine est inhibée par l'atropine. Ceci permettrait de conclure à une interaction cholinergique dans le mécanisme de la potentialisation (DELBARRE et HARRICHAUX-41-).

Antihistaminiques et récepteurs adrénergiques : les antihistaminiques phénothiaziniques bloquent l'hyperactivité motrice produite par l'amphétamine (TAKAYANAGI -95). Cet auteur en déduit une corrélation entre les effets adrénolytiques alpha des phénothiazines et l'inhibition de la motilité observée. Il serait alors possible d'envisager une interaction histamine-noradrénaline au niveau cérébral. Pour certains auteurs (BUDAY -23-), l'histamine serait un inhibiteur de la MAO. D'autre part la chlorpromazine qui possède des propriétés antihistaminiques augmente la synthèse de la Dopamine marquée à partir de la tyrosine marquée, dans le cerveau du Rat (NYBÄCK et coll. -85-).

Antihistaminiques et récepteurs de l'acide-gamma-amino-butérique : GIURGEA et coll. -50-, démontrent que les antihista-

miniques, comme les inhibiteurs de la transmission du GABA, suppriment le nystagmus central observé chez le Lapin.

Antihistaminiques et récepteurs cholinergiques : VOGT -102- pour expliquer une action centrale, se demande si l'histamine ne favorise pas la pénétration de certaines substances humorales transportées par les vaisseaux sanguins ou bien s'il existe des neurones histaminergiques ?

- DONNEES BIOCHIMIQUES :

Les études biochimiques réalisées peuvent se diviser en deux grands groupes. Elles rapportent les modifications soit du taux d'histamine cérébrale, soit de l'activité de l'imidazol-N-méthyl transférase, sous l'influence des antihistaminiques.

Modifications du taux d'histamine cérébrale provoquée par les antihistaminiques : les variations obtenues sont différentes selon les substances utilisées, les doses administrées, les modes et les temps d'administration des antihistaminiques.

Au niveau du cortex de cobaye, la diphenhydramine, à la dose de 50 mg par kg (injection sous-cutanée) provoque une diminution du taux d'histamine, alors qu'à 100 mg par kg, ce même taux est augmenté. La chlorpromazine, à la dose de 40 mg par kg par voie orale, provoque une augmentation du taux d'histamine au niveau du cortex et du tronc cérébral. Après prétraitement à la chlorpromazine, l'injection de L-histidine augmente considérablement le taux d'histamine corticale et diminue légèrement celui du tronc cérébral (GREEN et ERICKSON -53, 54-).

N-Méthylation de l'histamine : cette transformation métabolique de l'histamine est quantitativement très importante. On a pu démontrer in vitro (NETTER et BODENSCHATZ -84-) que la chlorpromazine inhibait l'activité enzymatique de l'imidazol-N-méthyl transférase. Cet effet n'est pas spécifique de la chlorpromazine puisque la sérotonine et le lysergamide produisent les mêmes effets (BROWN et coll. -22). Cependant in vivo, WHITE (108-) a pu montrer que chez le Chat, la chlorpromazine administrée par voie intra-musculaire bloque la méthylation de l'histamine au niveau du système nerveux central. Après administration intraveineuse ou intra-ventriculaire, le chlorure cuivrique provoque les mêmes effets.

o()o

Certains antihistaminiques sont utilisés pour leur propriétés sédatives, c'est le cas en particulier de l'alimémazine et de la prométhazine. Cependant les manifestations allergiques restent l'indication majeure des médicaments antihistaminiques. Cette indication

nécessite des doses fortes et répétées d'antihistaminiques. Dans ces conditions, les effets centraux apparaissent toujours, avec plus ou moins d'intensité selon les indications. Avec la plupart des antihistaminiques surviennent des effets sédatifs, entraînant somnolence et hypo-réactivité.

Ces effets peuvent être dangereux lorsqu'ils apparaissent chez des patients soumis à une thérapeutique ambulatoire. On explique ainsi un certain nombre d'accidents du travail, de la circulation Il faut rappeler que certains antihistaminiques sont d'ailleurs fournis aux malades avec une recommandation : "l'attention de l'utilisateur est appelée sur les risques de somnolence qui peuvent résulter de l'usage de ce médicament chez les conducteurs d'automobile ou de machine".

Il peut être possible de prévenir ces inconvénients par une étude pharmacologique appropriée, c'est le but de ce travail. Réalisé chez l'Animal, il vise à :

1 - étudier les antihistaminiques sur dix tests utilisés en psychopharmacologie et en déduire une éventuelle action psycholeptique de ces substances.

2 - Rechercher une concordance des effets psycholeptiques chez l'Animal avec les actions centrales observées en clinique.

3 - justifier les tests pharmacologiques dont les résultats correspondent le mieux aux phénomènes observés en thérapeutique.

PREMIERE PARTIE

DESCRIPTION DES PROTOCOLES EXPERIMENTAUX

Chapitre I

CHOIX DES ANIMAUX

Toute l'expérimentation a été conduite chez la **Souris**. Les raisons de ce choix sont doubles :

1 - La mise en évidence expérimentale d'une éventuelle action psychotrope suppose l'emploi d'un grand nombre d'animaux (BOIS-SIER -8-). Seul en effet, un nombre suffisant d'animaux permet une analyse statistique correcte des résultats.

En pratique, il faut donc disposer d'un nombre important d'animaux, de souche homogène, ce qui pour des raisons matérielles ne peut être réalisé qu'en s'adressant au Rat ou à la Souris, à l'exclusion des autres espèces utilisées couramment au laboratoire.

2 - Les comportements du Rat et de la Souris en situation libre ou imposée ont déjà été observés et décrits ainsi que leurs modifications par les agents psychotropes. Ils ont l'avantage d'être facilement mesurables et reproductibles d'un animal à l'autre (BOIS-SIER -8-).

La connaissance des modifications du comportement chez ces espèces animales, sous l'influence de médicaments psychotropes appartenant aux divers groupes permet une interprétation plus faciles des résultats.

Dans ces conditions, la Souris a seule été retenue comme animal d'expérience pour la plus grande facilité d'utilisation.

Les souris utilisées pèsent de 18 à 25 g., âgées d'environ sept semaines, poids et âge optimum pour l'étude des psychotropes. Elles sont :

- de sexe mâle : cette sélection permet d'éviter les modifications du comportement observés chez les femelles aux différents stades du cycle oestral.

- d'un lot relativement homogène : les souris dont nous disposons ne proviennent pas d'une souche pure, parfaitement contrôlée, mais forcément d'un élevage homogène. C'est sur les animaux de cette provenance qu'ont été étudiés les différentes modifications psychotropes, rendant ainsi une comparaison possible.

oOo

Chapitre II

CHOIX DES SUBSTANCES ANTIHISTAMINIQUES

Le choix des antihistaminiques étudiées a été, en premier lieu fondé sur la classification chimique : nous avons voulu expérimenter au moins un représentant de chacune des principales séries chimiques. Notre choix a ensuite été déterminé par la réputation qu'ont les substances de posséder ou non une action sédatrice chez l'Homme.

Ainsi, dix substances ont été retenues dans les principales classes chimiques :

1 - Dérivé de l'éthylène diamine :

- le maléate de mépyramine (Néo-Antergan *) ou N-(p-méthoxybenzyl)N', N'-diméthyl N-(pyridyl-2) éthylène diamine.

2 - Dérivé du dialkylaminoalkyléther :

- le chlorhydrate de diphenhydramine (Benadryl *) ou N-(benzhydryloxy-2-éthyl)N, N-diméthylamine.

3 - Dérivé de la phénothiazine :

- le chlorhydrate de prométhazine (Phénergan *) ou (diméthylamino-2-propyl)-10 phénothiazine.

- le sulfate de thiazinamium (Multergan *) ou (triméthylamónio 2-propyl)-10 phénothiazine.

- le chlorhydrate d'oxoméazine (Doxergan *) ou (diméthylamino-3-méthyl-2 propyl)-10 phénothiazine dioxyde -5,5.

4 - Dérivé de la pipérazine :

- le tartrate de cinnarizine (Midronal *) ou trans-benzhydryl -1 cinnamyl-4 pipérazine.

5 - Dérivés de la propylamine et dérivés voisins :

a) - Propylamine :

. le maléate de bromphéniramine (Dimégan *) ou N - [p - bromophényl - 3 (pyridyl-2)-3 propyl] N, N - diméthylamine.

b) - Alkylamine :

. le chlorhydrate de triprolidine (Actidilon *) ou trans- [(pyrrolidinyl-1) - 3 (p-tolyl) - 1 propène - 1 yl] - 2 pyridine.

. le fumarate de méclostine (Tavégyl *) ou { [α (p - chlorophényl) - méthyl benzyloxy] - 2 éthyl } - 2 méthyl - 1 - pyrrolidine.

6 - Dérivé du thioxanthène :

- l'hydrogénate de piméthixène (B.P. 400) ou (méthyl - 1 pipéridinylidène - 4) - 9 thioxanthène

- CONDITIONS D'UTILISATION

Toutes les substances sont administrées soit en solutions aqueuses pour les produits hydro-solubles, soit sous forme de suspensions gommeuses (addition d'une quantité suffisante de sirop de gomme), pour les produits insolubles dans l'eau. Leur préparation est exécutée le jour même de l'utilisation.

La concentration de chaque solution ou suspension est telle que l'on administre toujours 0,5 ml pour 20 g de poids corporel de Souris.

La même gamme de doses est suivie pour toutes ces substances afin de faciliter la représentation graphique et une éventuelle comparaison de ces différentes substances entre elles. Les limites extrêmes, allant de 1,5 mg par kg à 400 mg par kg pour l'ensemble de la gamme, varient d'une substance à l'autre. Par exemple, pour un produit n'ayant pas exercé d'effet net lors des essais préliminaires, on s'est limité à la dose inférieure de 25 mg par kg et quelquefois même de 50 mg par kg.

Seule la voie orale a été utilisée, cette voie est en effet la plus fréquente en thérapeutique.

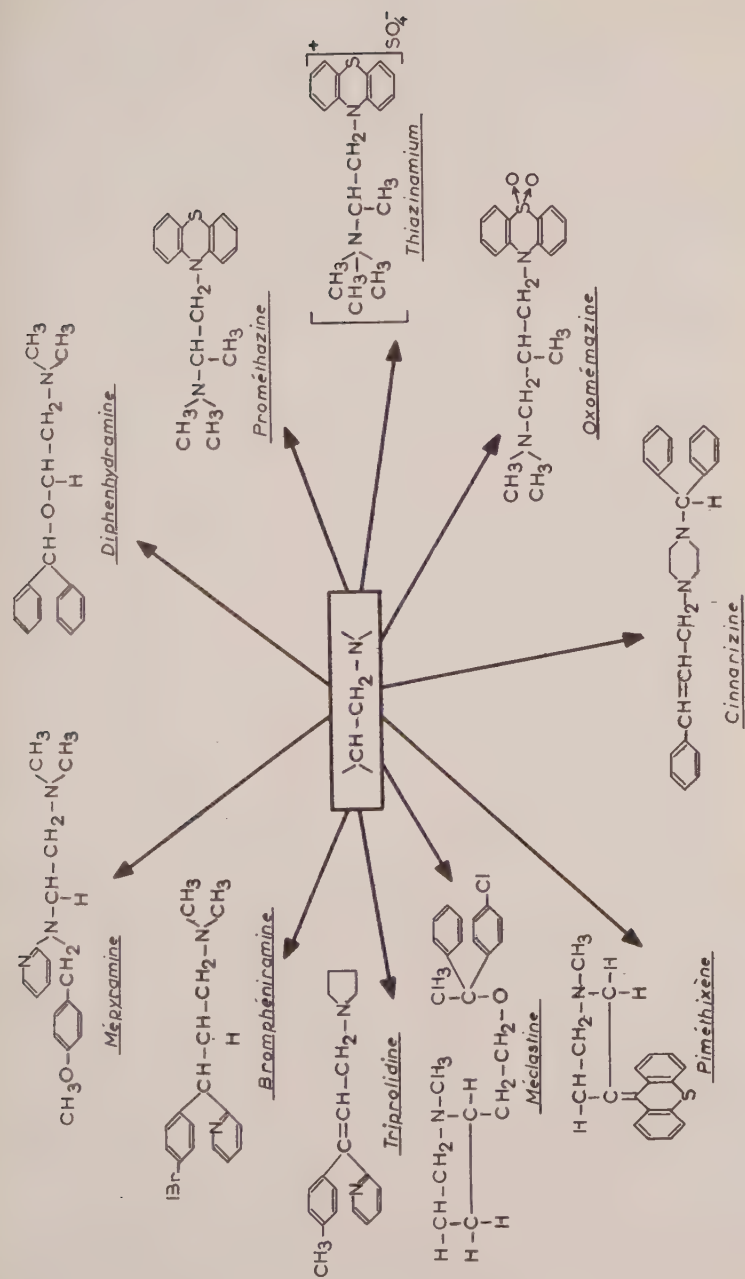


TABLEAU II (a)

Classe chimique	Dénomination commune	Nom de spécialités	Doses thérapeutiques mg/j
ETHYLENE DIAMINE	MEPYRAMINE	NEO AN-TERGAN *	80 - 500
DIALKYLAMINO-ALKYLETHER	DIPHENHYDRAMINE	BENADRYL * ALLERGA *	60 - 180
PHENOTHIAZINE	PROMETHAZINE THIAZINAMIUM OXOMEMAZINE	PHENERGAN * MULTERGAN * DOXERGAN *	50 - 150 600 - 1200 10 - 80
PIPERAZINE	CINNARIZINE	MIDRONAL *	20 - 60
PROPYLAMINE	BROMPHENIRAMINE	DIMEGAN *	12 - 24
ALKYLAMINE	TRIPROLIDINE MECLASTINE	ACTIDILON * TAVEGYL *	5 - 10 2 - 4
THIOXANTHENE	PIMETHIXENE	B.P. 400	

TABLEAU II (b)

Chapitre III

CHOIX DES METHODES UTILISEES

Un test isolé n'ayant aucune signification (BOISSIER et SIMON -13-) nous avons choisi plusieurs tests :

Parmi les méthodes qui pourraient être utilisées chez la Souris nous en avons sélectionnées un certain nombre de pratique fréquente et bien connue. La variété des tests choisis devrait permettre d'apprécier toute modification du comportement qu'elle qu'en soit la nature.

Les tests retenus peuvent être classés en quatre groupes :

- tests de comportement en situation libre,
- tests d'incapacitation motrice,
- tests d'inhibition d'un comportement agressif,
- tests d'interaction avec les hypnotiques.

1 - Tests de comportement en situation libre :

Toutes les méthodes de ce chapitre reposent sur l'observation "de l'animal déposé dans une enceinte où il a la possibilité de faire ce qui lui plaît " (BOISSIER -7).

BOISSIER -8- a souligné l'importance de ces méthodes pour l'étude des substances psychotropes. Ces méthodes peuvent mettre en évidence, à côté des modifications du comportement de l'animal dues à l'activité propre du produit, des manifestations non spécifiques de toxicité.

Nous utilisons plusieurs tests, choisis pour que les conditions expérimentales soient aussi proches que possible des conditions de vie des animaux et que la curiosité et l'anxiété soient aussi réduites que possible :

Parmi ces tests, nous avons retenu :

- l'observation clinique des animaux, nous permettant en même temps d'apprécier grossièrement la toxicité des substances étudiées.

- une méthode directe d'observation : l'enregistrement de la motilité spontanée de la Souris

- des méthodes d'exploration qui permettent de dissocier deux composantes de comportement de l'Animal, l'anxiété et la curiosité, face à une situation nouvelle (BOISSIER et SIMON -10, 11-) :

- . test de l'évasion
- . test de la planche à trous

a) - Observation des animaux :

Il s'agit d'un simple essai de débrouillage destiné à choisir pour chaque substance, les doses qui sont étudiées par la suite.

Les souris sont traitées par une même gamme de doses : 50, 100, 200, 400, 800 et 1000 mg par kg de poids corporel, pour chaque substance à étudier, à la température du laboratoire.

Les souris sont réparties en 6 lots de 3 souris.

Aussitôt après l'administration des substances, les Souris sont placées dans une boîte de plexiglass transparent, munie d'un couvercle percé de trous. Au bout de 5, 15, 30, 60, 120 et 180 minutes après l'administration, les animaux sont observés pendant une durée de 10 minutes. Entre ces différents temps, les animaux sont replacés dans leur boîte.

Les Souris sont mises en liberté sur une table blanche de 1,50 mètre de long, sur un mètre de large, limitée sur un côté par une rangée de boîte en plexiglass où elles peuvent explorer librement.

Tous les mouvements de l'animal sont notés de façon à ne pas méconnaître d'éventuelles modifications du comportement.

On observe en particulier :

- l'apparition de convulsions dont on note le déroulement des différentes phases.

- l'abolition du réflexe de redressement de l'animal, lorsque celui-ci placé en décubitus dorsal sur un plan horizontal ne se retourne pas en moins de 10 secondes.

- des difficultés motrices :

- . trouble de la démarche
- . ataxie

- des modifications comportementales:

- . à type de sédation : diminution de l'exploration, de la motilité,
- . à type d'agitation : soit avec simple accentuation du comportement habituel, exploration intense, essai de fuite, soit avec l'apparition de mouvements stéréotypés.

Nous avons noté, aux mêmes temps et parallèlement à l'épreuve précédente, la mortalité dans chacun des lots de 3 Souris.

Les résultats obtenus permettent de limiter le nombre de doses à utiliser pour tous les tests suivants.

b) - Mesure de la motilité spontanée de la souris :

Ce test permet de quantifier les déplacements de l'Animal.

Nous avons utilisé la technique de DEWS -42, modifiée et décrite par BOISSIER et SIMON -12-.

Une boîte en matière plastique transparente (L = 26 cm, l = 21 cm, h = 10 cm) munie d'un couvercle métallique percé de trous, est traversée par deux rayons lumineux perpendiculaires (1 cm au dessus du plancher). Chacun des rayons lumineux est reçu par une cellule photoélectrique reliée à un compteur (deux compteurs par cage). Chaque fois qu'une souris coupe un rayon lumineux, un coup est marqué par le compteur. Nous avons utilisé un ensemble constitué de 6 boîtes placé dans une pièce non insonorisée mais en dehors de tout bruit aigu, à une température comprise entre 21 et 25°C. Une des boîtes est toujours occupée par des souris témoins.

Les valeurs indiquées par les compteurs ont été relevées, pour chaque dose après 5 et 10 minutes.

c) - Test de l'évasion :

Cette technique utilise les possibilités d'exploration des animaux placés en situation libre, dans une cage munie d'un plan incliné recouvert d'un grillage.

Nous utilisons une modification (BOISSIER et coll. -16) du test de l'évasion décrit par KNEIP -69.

Les souris sont réparties au hasard dans des cages où elles sont groupées par lots de 8 et marquées de façon distinctive.

Le matériel utilisé est constitué d'une boîte parallépipédique en contre-plaqué, sans couvercle, dans laquelle plonge un plan incliné, également en contre-plaqué recouvert d'un grillage fin. Ce plan porte, deux centimètres en dessous du niveau, où il s'appuie sur le rebord de l'enceinte, une ligne repère horizontale. L'ensemble est placé dans une pièce éclairée artificiellement en dehors de tout bruit aigu.

Il est convenu d'appeler "sortie" d'une souris, toute traversée par celle-ci de la ligne repère dans le sens ascensionnel. Si une souris saute directement du fond de l'enceinte au sommet de la boîte, une sortie est également comptée.

Les animaux sont introduits par groupe de 4 et maintenus au fond de l'enceinte pendant 10 secondes par une planchette amovible.

Pour chaque souris, il est noté le temps au bout duquel intervient la première sortie, ainsi que le nombre total de sorties effectuées minute par minute, pendant 5 minutes.

Exceptionnellement il peut arriver qu'une souris saute en dehors de l'enceinte : elle est alors éliminée, toute tentative de récupération de l'animal entraînerait des perturbations du comportement des 3 autres souris.

d) - Test de la planche à trous :

Cette méthode permet une quantification du comportement d'exploration des souris placées sur une planche percée de trous.

Nous utilisons la méthode décrite par BOISSIER et SIMON - 10, 11, 15 - et comprenant l'appareil permettant de compter automatiquement l'exploration des différents trous par l'animal - 14.

L'appareil est constitué d'une planche carrée en matière plastique de 35 cm de côté et de 5 cm d'épaisseur percée de 16 trous de 28 mm de diamètre régulièrement espacés. Chaque trou est traversé à 12 mm au-dessous de la partie supérieure de la planche par un faisceau lumineux capté par une cellule photoélectrique. Chaque ensemble source lumineuse - cellule photoélectrique, situé dans l'épaisseur même de la planche, traverse deux trous (8 cellules pour la planche). Les cellules sont reliées à un compteur totalisateur unique. Un système de temporisation a été installé sur chaque cellule de façon telle que si une souris explore rapi-

dement le même trou plusieurs fois de suite, un seul coup est marqué sur le compteur (temporisation : 1 sec.)

L'ensemble de l'appareil est placé dans une pièce insonorisée mais en dehors de tout bruit aigu.

Le compteur a été relevé toutes les minutes pendant 5 minutes.

L'appareil supporté par quatre pieds est placé à 60 cm au dessus du sol. En outre, un ensemble de deux couples source lumineuse, cellule photoélectrique, fixé sur un cadre extérieur et posé sur quatre pieds permet de quantifier les déplacements de l'animal, les faisceaux lumineux passent à 16 mm au-dessus de la surface de la planche ; les deux cellules photoélectriques sont reliées à un autre compteur-totaliseur.

2 - Tests d'incapacitation motrice :

Les méthodes utilisées font appel au tonus, à la force musculaire, aux fonctions d'équilibration et à l'agilité.

Ces méthodes sont habituellement appliquées à l'étude des substances psycholeptiques, mais elles ne permettent pas à elles seules de ranger les substances étudiées dans une classe pharmacologique. Leur utilisation facile permet d'orienter le choix vers d'autres techniques complétant l'étude de ces substances.

Ces différentes techniques ont l'avantage de pouvoir être répétées dans le temps sur les mêmes animaux car il ne semble pas y avoir d'accoutumance (BOISSIER - 6).

Successivement et avec les mêmes souris, nous avons effectué :

- le test de la tige tournante,
- le test de la traction,
- le test de la cheminée.

Nous avons étudié à l'aide de ces trois tests la cinétique d'action des diverses substances : l'épreuve est renouvelée sur les mêmes animaux, 30, 60, 120 et 180 minutes après l'administration des substances.

a) - Test de la tige tournante :

Cette méthode, proposée par DUHAM et MIYA -44, souvent utilisée pour l'étude des substances neuroleptiques et tranquilli-

santes (BOISSIER - 6) est fondée sur le fait, que les souris, traitées par ces substances et déposées sur un axe horizontal tournant à vitesse lente, se laissent entraîner par la tige et tombent.

Nous utilisons une tige de 2 cm de diamètre, en bois gratté, tournant à la vitesse de 10 tours par minute. Des disques opaques, solidaires de la tige divisent celle-ci en 10 sections égales sur lesquelles sont déposées chacune des 10 souris de chaque lot. Les souris de chaque lot sont préalablement entraînées pendant 10 minutes. Les souris tombant régulièrement, sont éliminées. L'épreuve dure 5 minutes et pendant ce temps, les souris témoins se tiennent sur la tige sans tomber.

Les temps de chute des animaux traités sont notés et on peut ainsi déterminer, soit la dose qui, un temps donné après l'injection, provoque la chute de x pour 100 des animaux, soit le temps nécessaire pour faire tomber x pour 100 des animaux pour une dose donnée, après un temps donné.

b) - Test de la traction :

Ce test est fondé sur la présence ou l'absence de rétablissement d'une souris suspendue à un fil par ses pattes antérieures.

Ce test décrit par COURVOISIER et JULOU -35- a été utilisé par BOISSIER et SIMON -9- pour l'étude des psycholéptiques.

Nous utilisons un fil de fer de 2 mm de diamètre et de 25 cm de longueur, tendu à 30 cm de haut. Les Souris sont saisies par la peau du dos et la queue, on présente le fil à leurs pattes antérieures. L'animal est lâché aussitôt que les pattes ont saisi le fil. L'animal normal effectue son rétablissement en moins de 5 secondes.

On appelle positive la réaction de rétablissement qui amène la souris à accrocher le fil par l'une de ses pattes postérieures, en moins de 5 secondes; dans le cas contraire la réaction est négative.

On note le nombre de souris à réaction négative dans chaque lot de 10 souris.

c) - Test de la cheminée :

Cette technique, décrite par BOISSIER et coll. -19- consiste à observer dans un tube disposé verticalement, l'ascension d'une souris placée la tête en bas. Dans ce test, deux facteurs semblent intervenir, un facteur neuromusculaire et un facteur psychique.

On utilise des tubes en verre Pyrex, de 30 cm de longueur et dont le diamètre intérieur varie avec le poids des souris utilisées.

Chaque tube porte une marque située à 20 cm de la base.

Le tube étant disposé horizontalement, on introduit, par l'extrémité du tube la plus rapprochée de la marque, une souris la tête en avant. Lorsque l'animal est parvenu à l'extrémité du tube (poussé éventuellement par une grosse tige de verre) on redresse le tube en position verticale. Immédiatement, la souris tente de remonter à reculons, dans le tube, en accomplissant une succession de mouvements coordonnés, comparables à ceux effectués par un alpiniste pour parcourir une "cheminée" en montagne, d'où le nom du test.

Le test est dit positif, lorsque l'animal atteint la marque tracée sur le tube, en moins de 30 secondes. Les souris non traitées effectuent la remontée très largement dans ces délais.

On détermine le nombre d'animaux "qui ne remontent" pas dans chaque lot de 10 souris.

3 - Test d'inhibition d'un comportement agressif : la bataille électrique.

Le test employé est celui décrit et utilisé par TEDESCHI et coll. -97, et par BOISSIER et coll. -27, pour l'évaluation des propriétés psycholeptiques.

Les souris placées par couple dans une enceinte réduite et soumises à un stimulus nociceptif intense réagissent par un comportement agressif. On cherche à atténuer ou à supprimer cette agressivité.

Des souris sont placées par paire sur une plaque (15 x 11 cm), constituée d'un socle en matière isolante, recouvert d'un réseau de lamelles parallèles en laiton. Ces lamelles (d'une largeur de 3 mm et séparées entre elles par une distance de 3 mm), sont susceptibles d'être électrifiées.

Les paramètres de la stimulation électrique nociceptive sont les suivants : durée : 1 milliseconde, fréquence : 5 par seconde, voltage : 40 à 80 volts. Ce voltage variable avec la réactivité des animaux, est choisi chaque jour de manière à obtenir le même type de comportement de lutte. Les paires de souris sont maintenues sur la plaque sous un cristalliseur renversé de 11 cm de diamètre et de 21 cm de haut.

Les animaux peuvent réagir de manière très diverse au passage du courant électrique : on dira qu'il y a "lutte", lorsque les deux souris se dressent face à face, se jettent l'une sur l'autre et cherchent à se mordre au museau. La durée du phénomène

varie de 1 à 4 secondes et on ne considère qu'il y a un nouvel épisode de lutte que si entre temps les deux animaux se sont séparés l'un de l'autre.

L'épreuve se pratique en deux temps :

1 - Sélection des paires de souris :

Des paires de souris naïves tirées au hasard sont soumises au stimulus nociceptif pendant une minute. Seules les paires ayant effectué au moins un épisode de lutte pendant cette période sont conservées et marquées de manière distinctive.

2 - Test proprement dit :

Les paires de souris, 8 paires par lot, précédemment sélectionnées sont soumises entre 24 et 72 heures après leur tri, à la stimulation nociceptive, pendant une durée de 3 minutes.

Au cours de cette période, on compte le nombre d'épisodes de lutte intervenus et on définit la réponse comme positive, si ce nombre est supérieur à 13.

4 - Interaction avec les hypnotiques :

- Potentialisation des effets d'une dose infra-hypnotique de barbital, de pentobarbital et de chloral :

Chaque lot de 6 souris reçoit : 35 ou 65 minutes après l'administration de la substance étudiée, une dose infrahypnotique de barbital, de pentobarbital ou de chloral. Les Souris sont placées dans une étuve à 25°C immédiatement après l'injection par voie intra-péritonéale d'hypnotique en solution aqueuse. Le nombre d'animaux qui s'endort est noté, le critère utilisé étant la perte du réflexe de redressement.

La recherche de la potentialisation des effets d'une dose infra-hypnotique de chloral a été effectuée sur des animaux dont la motilité spontanée venait d'être déterminée.

La dose infra-hypnotique des 3 substances (chloral, barbital, pentobarbital) est déterminée chaque jour d'expérimentation sur 6 souris témoins, dont aucune ne doit dormir. Cette dose se situe régulièrement autour de 250 mg de chloral, de 150 mg de barbital sodique et de 55 mg de pentobarbital sodique par kg de poids corporel.

DEUXIEME PARTIE

RESULTATS

Chapitre I

TESTS DE COMPORTEMENT EN SITUATION LIBRE

1 - Observation des animaux - Mortalité :

Les modifications du comportement observées chez la Souris après administration orale des différents antihistaminiques choisis sont résumées sur le tableau III.

Selon les substances utilisées, aux plus faibles doses administrées, nous avons observé soit un état apparemment normal, soit des modifications comportementales variées, schématiquement regroupées en deux grands types, sédation et agitation :

- un état normal qui survient avec les plus faibles doses choisies de diphenhydramine (50 et 100 mg/kg) et de triprolidine (50mg/kg).

- un état de sédation qui survient après l'administration de prométhazine, d'oxomémazine, de thiazinamium, de méclastine et de piméthixène. Les souris traitées présentent alors une indifférence psychomotrice avec hyporéactivité d'autant plus prononcée que les doses sont plus fortes. A ce tableau s'ajoutent des tremblements avec la prométhazine et l'oxomémazine.

- un état d'agitation qui survient après l'administration de mépyramine, de bromphéniramine, de cinnarizine et de triprolidine.

Parallèlement une hypertonie a pu être mise en évidence chez les souris apparemment normales et chez les souris agitées. Il est difficile de quantifier l'intensité de ce phénomène mais il semble que parmi les dix antihistaminiques étudiés, trois provoquent une hypertonie nette (diphenhydramine, bromphéniramine, triprolidine).

MORTALITE ET COMPORTEMENT

SUBSTANCES	Doses mg/kg V.O.	Nombre de mortalité (sur 3 sou- ris)	Convul- sions	Agitation	Sédation	Hypertonie
Diphenhydramine	50 100 200 400 800 1000	0 0 2 1 3 3	 + + + +			 + + + +
Mépyramine	50 100 200 400 800 1000	0 0 0 2 3 3	 + + +	± ± +		
Bromphéniramine	50 100 200 400 800 1000	0 0 1 1 3 3	 + + +	 + +		± ± + ++ ++ ++
Cinnarizine	50 100 200 400 800 1000	0 0 0 0 0 0		± ± + + + +		
Triprolidine	50 100 200 400 800 1000	0 0 0 1 3 3	 + + +	 ± ± ±		± ± ±

TABLEAU III (a)

MORTALITE ET COMPORTEMENT (suite)

Substances	Doses mg/kg V.O.	Nombre de morts	Convul- sions	Agitation	Sédation	Hypertonie
PROMETHAZINE	50 100 200 400 800 1000	0 0 0 0 1 1	 + + +		+ + ++ ++ ++++ ++++	
OXOMEMAZINE	50 100 200 400 800 1000	0 0 0 3 3 3	 + + + +		+++ ++++ ++++	
THIAZINAMIUM	50 100 200 400 800 1000	0 0 0 0 3 3	 + +		± ± ± ± ++++ ++++	
MECLASTINE	50 100 200 400 800 1000	0 0 0 0 0 1	 + +	± ±	+ + ++ ++++ ++++	
PIMETHIXENE	50 100 200 400 800 1000	0 0 0 1 3 3	 + + +		± + + ++++ ++++ ++++	

Tableau III (b)

Aux fortes doses, seule de toutes les substances étudiées, la cinnarizine n'a pas provoqué dans les conditions expérimentales, de convulsions. A toutes les doses administrées, aucune perturbation n'a d'ailleurs été observée et il est possible que cela soit dû à un défaut de résorption de cette substance chez la souris par voie orale. Les doses convulsivantes minimales ont été déterminées pour chacun des produits et des doses plus faibles ont été retenues pour les mesures ultérieures. Sur le tableau III, le signe + indique que les souris ont présenté des crises convulsives (sans préjuger ni de leur importance ni de leur déroulement). A ces doses, on observe soit la mort des animaux soit leur retour à l'état initial. Ce dernier réapparaît relativement rapidement, une à deux heures aux doses faibles, plus lentement aux doses fortes.

Aucune perte du réflexe de redressement qu'elles que soient la substance et la dose utilisées, n'a pu être observée au cours de cette étude.

- Discussion :

Nous ne pouvons donc conclure à une modification univoque du comportement. Nous ne voulions en effet qu'un test de débrouillage de valeur restreinte, puisque nous n'avons utilisé que 3 souris et sans conditions opératoires précises.

Les convulsions sont un des phénomènes que nous avons rencontrés le plus couramment, WYNGAARDEN et SEEVERS (111) l'ont constaté pour l'ensemble des phénomènes. Les convulsions sont évidemment un signe de toxicité et par conséquent bien loin d'un effet recherché en thérapeutique. Des états de torpeurs entrecoupés de crises convulsives, suivies de la mort des animaux par arrêt respiratoire, ont été également observés pour l'oxomémazine par COURVOISIER et coll. 36, pour la prométhazine par MARTIN et coll. 79; et pour la diphenhydramine et la mépyramine par WALDBOTT (103).

2 - Mesure de la motilité spontanée des animaux.

Les figures 1 et 2 représentent les variations de l'activité motrice des Souris entre la 30^{ème} et la 40^{ème} minute qui suit l'administration de la dose de l'antihistaminique étudié.

Il apparaît que la plupart des antihistaminiques étudiés (prométhazine, thiazinamium, méclastine, piméthixène, mépyramine et triprolidine) diminuent la motilité spontanée de la Souris aux plus fortes doses (100 ou 200 mg/kg). Les plus faibles doses de ces produits n'entraînent pas de modification significative de la motilité. En revanche, la bromphéniramine (25 mg/kg) et l'oxomémazine (50 mg/kg) provoquent une augmentation significative des déplacements

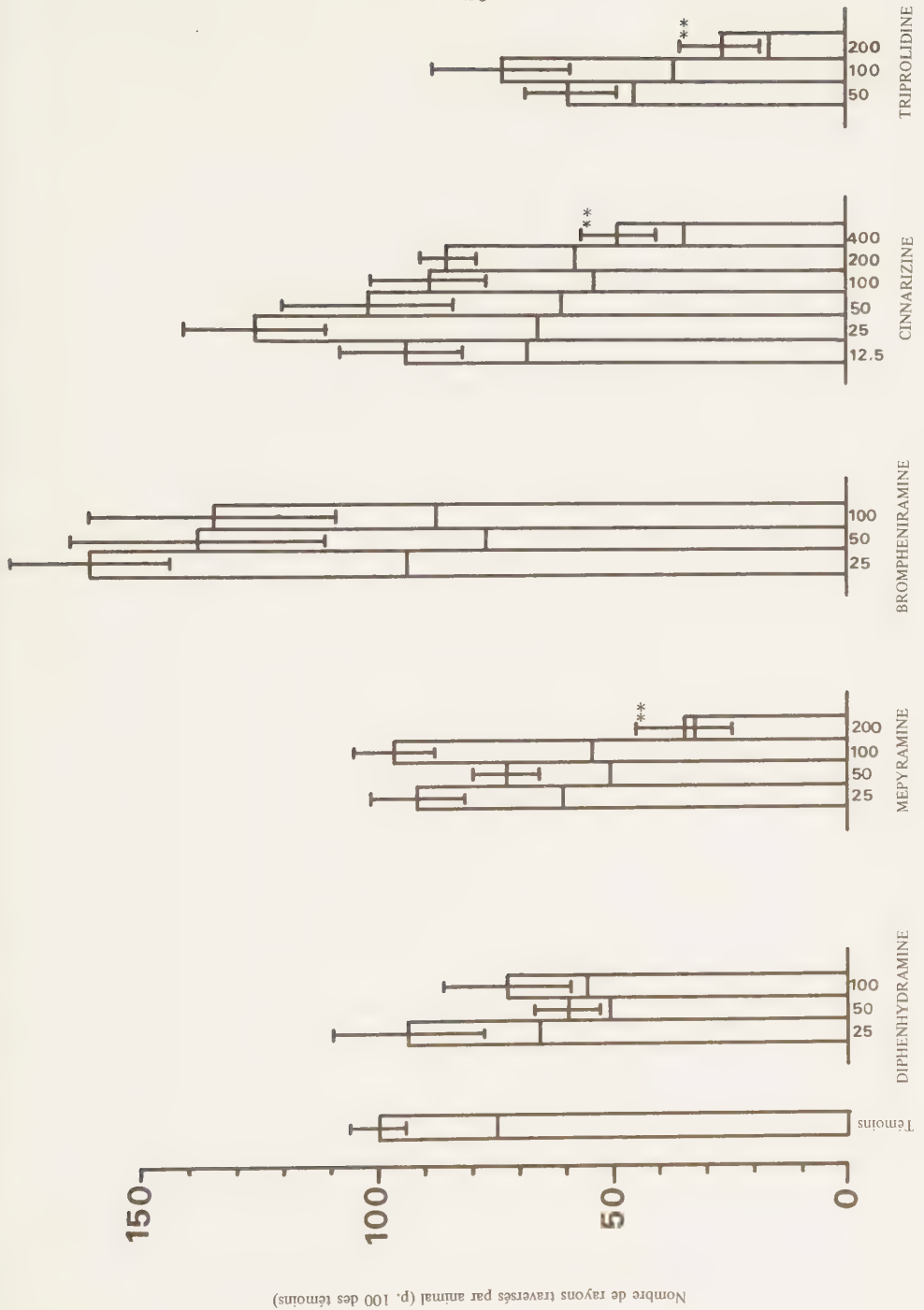


Figure 1 - Activité motrice chez la souris :

- 6 à 12 souris par lot, au total 30 témoins ont été étudiés.
- les substances ont été administrées par voie orale, 30 minutes avant le test (sauf cinnarizine et méclastine, 60 minutes avant).
- les chiffres placés sous les colonnes indiquent les doses en mg/kg
- pour chaque colonne la partie inférieure (grisée) correspond aux cinq premières minutes du test, la partie supérieure aux 5 minutes suivantes.
- les barres placées sur chaque colonne représentent 2 Sm
- * $p < 0,05$ ** $p < 0,01$

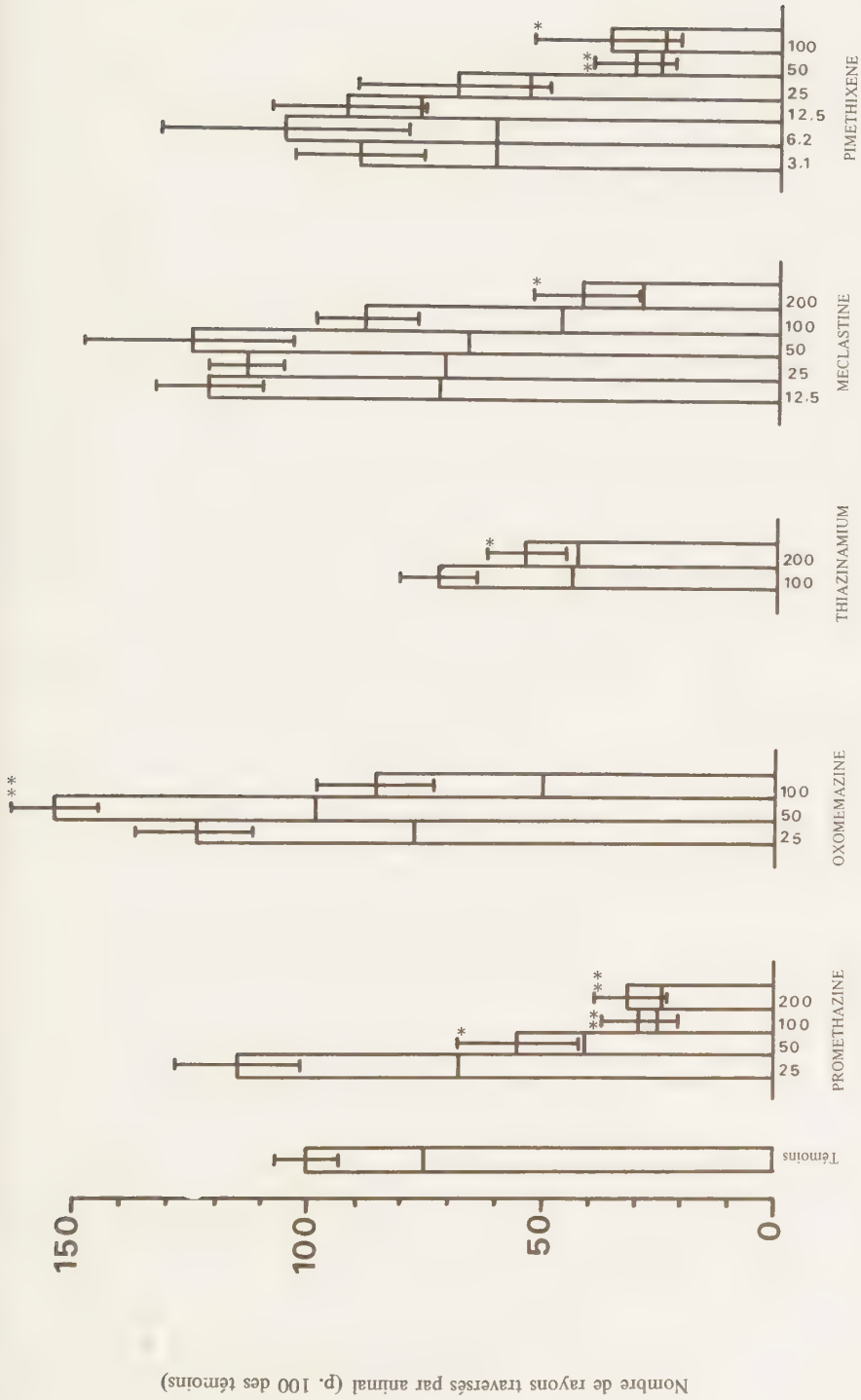


Figure 2 - Activité motrice chez la souris (voir légende Fig. 1).

de l'animal, de l'ordre de 50 %. Qu'elle que soit la dose utilisée, la cinnarizine ne modifie la motilité spontanée de la Souris qu'à la dose de 400 mg/kg.

- Discussion :

Les résultats obtenus montrent que si certaines substances entraînent des variations de la motilité chez la Souris, d'autres sont sans effet : c'est le cas de la cinnarizine qui aux doses étudiées n'a jamais modifié la motilité des animaux; ce résultat confirme celui de HALPERN et coll -59. De plus, les perturbations de la motilité, lorsqu'elles existent, ne sont pas univoques : la bromphéniramine (25 mg/kg) et l'oxomémazine (50 mg/kg) augmentent l'activité motrice des animaux alors que la prométhazine, le thiazinamium, la méclastine, le piméthixène, la mépyramine et la triprolidine diminuent au moins à fortes doses cette même activité.

3 - Test de l'évasion :

Les résultats sont représentés par les figures 3, 4, 5 et 6

Le temps de première sortie des Souris est très fortement augmenté par la diphenhydramine, la prométhazine, l'oxomémazine et le piméthixène, il n'est pas ou très peu modifié par les autres substances (figure 3).

Les résultats du nombre de sorties effectuées par les souris par rapport aux témoins sont représentés par la figure 6,

L'exploration est :

- nettement diminuée par la diphenhydramine (de 25 à 100 mg/kg) la prométhazine (de 50 à 200 mg/kg), l'oxomémazine (100, 200 mg/kg) et la méclastine (100 à 200 mg/kg).

- légèrement diminuée par la bromphéniramine (100 mg/kg) la cinnarizine (200 mg/kg) le thiazinamium (200 mg/kg) et le piméthixène (200 mg/kg).

- inchangée par la mépyranine et la triprolidine qu'elles que soient les doses utilisées.

L'examen des résultats minute par minute (figure 4) ne semble pas apporter d'éléments supplémentaires. Cependant avec les fortes doses de certains produits (prométhazine 200 mg/kg, oxomémazine (200 mg/kg), et méclastine (100 - 200 mg/kg), le faible nombre de sorties, dès le début semble en rapport avec des modifications motrices plus que comportementales.

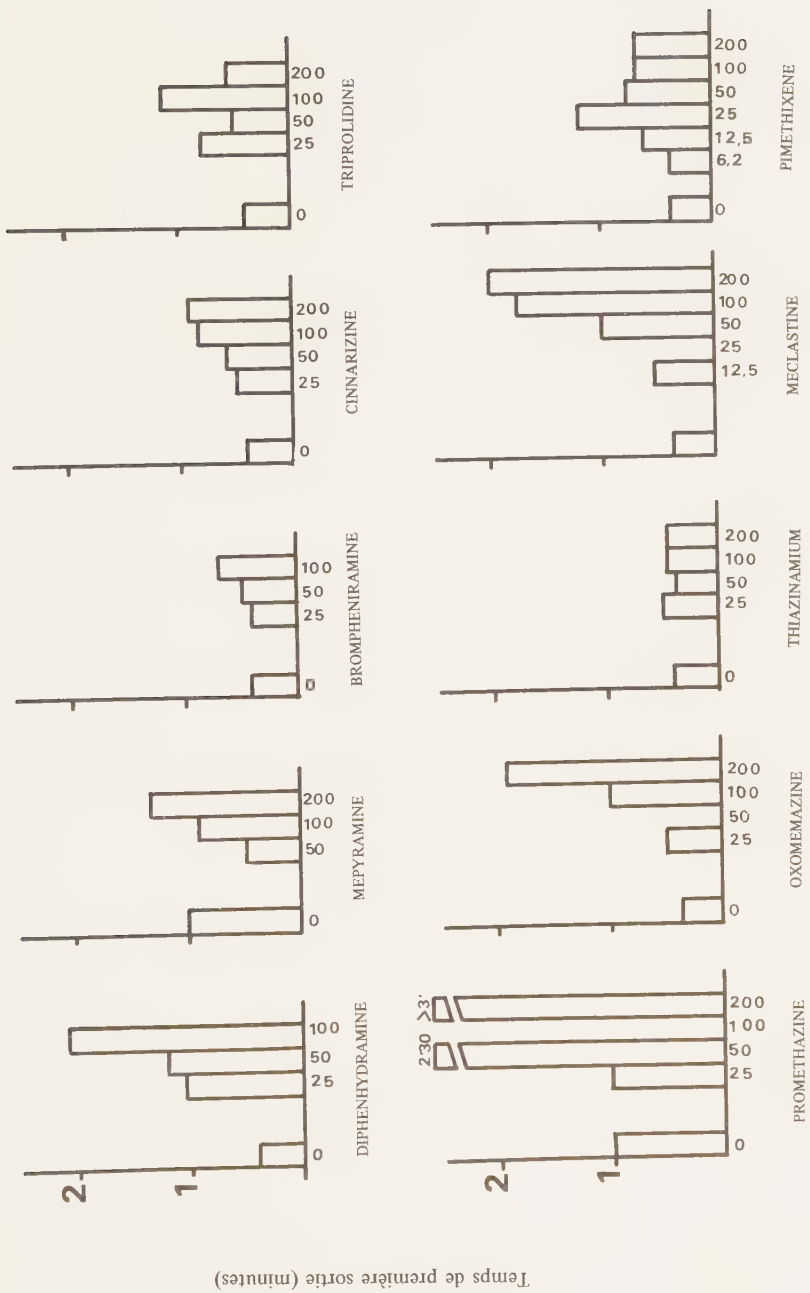


Figure 3 - Test de l'évasion (temps moyens de première sortie)

- lots de 8 souris
- les substances ont été administrées par voie orale 30 minutes avant le test (sauf cinnarizine et méclastine, 60 minutes avant)
- les chiffres placés sous les colonnes indiquent les doses en mg par kg

Nombre moyen de sorties par souris au cours de chaque minute.

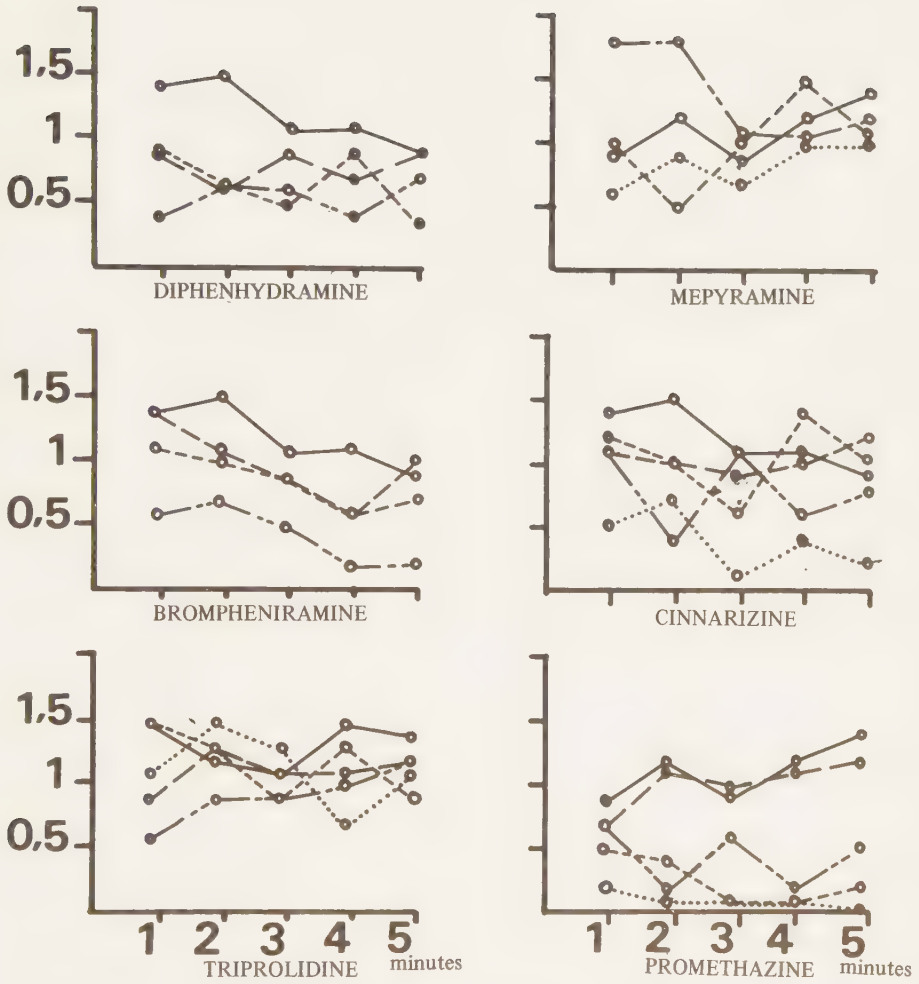
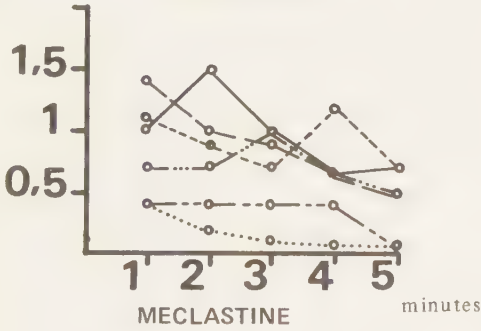
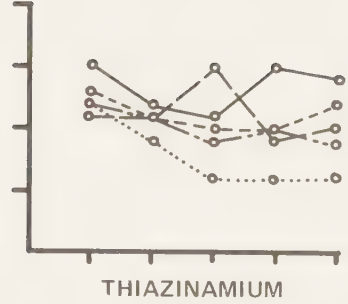
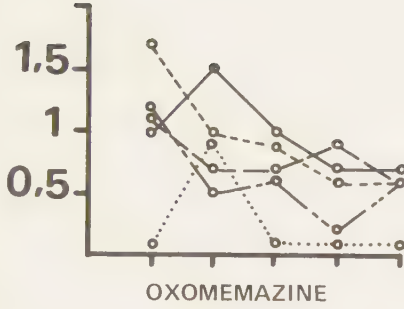


Figure 4 - Test de l'évasion (voir légende fig. 5)

Nombre moyen de sorties par souris au cours de chaque minute



○ — ○ T

○ - - - ○ 12.5 mg/kg

○ — ○ 25 mg/kg

○ - - - ○ 50 mg/kg

○ - - - ○ 100 mg/kg

○ - - - ○ 200 mg/kg

Figure 5 - Test de l'évasion

- lots de 8 souris

- les substances ont été administrées par voie orale, 30 minutes avant le test (sauf cinnarizine et méclastine, 60 minutes avant).

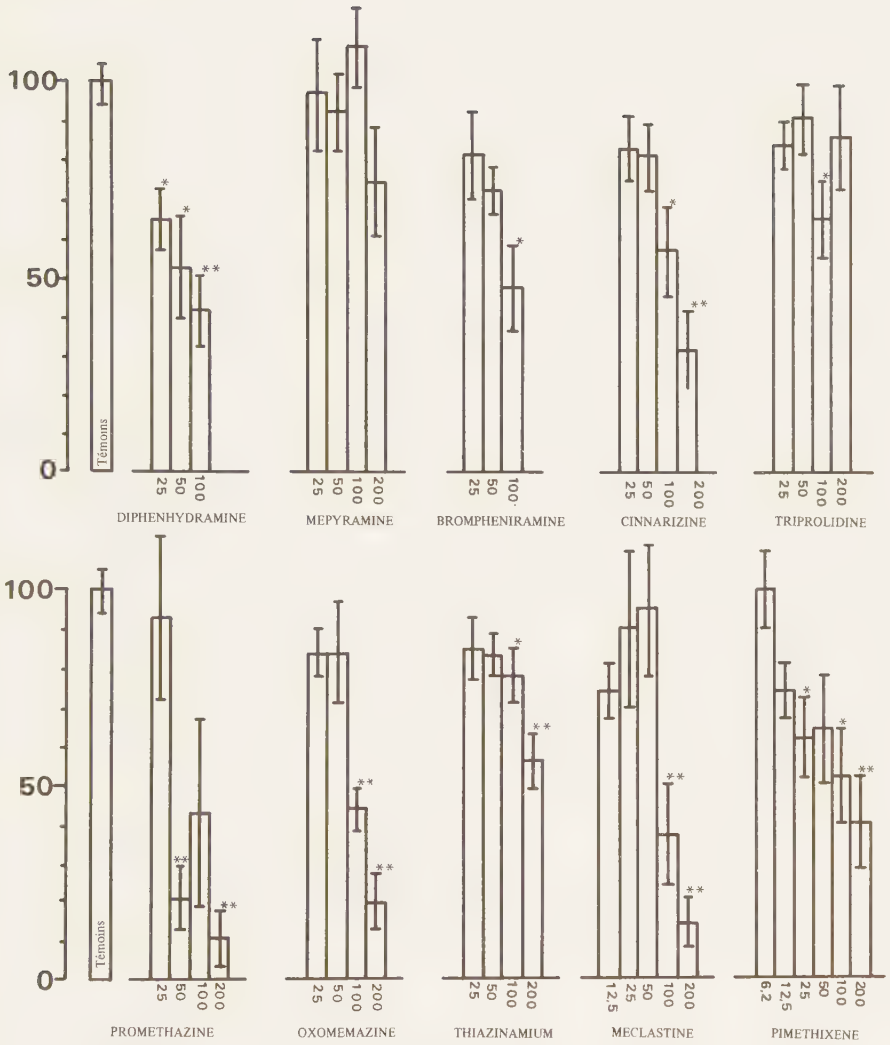


Figure 6 - Test de l'évasion

- lots de 8 souris, au total 50 témoins ont été étudiés
- les substances ont été administrées par voie orale, 30 minutes avant le test (sauf cinnarizine et méclastine, 60 minutes avant)
- les chiffres placés sous les colonnes indiquent les doses en mg par kg
- les barres placées sur chaque colonne représentent 2 Sm
- * p < 0,05 ** p < 0,01

- Discussion :

Le test de l'évasion nous permet de conclure que l'exploration des souris est retardée et nettement perturbée, dans le sens d'une diminution par la diphenhydramine et la prométhazine.

Tous les autres antihistaminiques ne diminuent l'exploration qu'aux fortes doses (Bromphéniramine, cinnarizine, oxomémazine, thiazinamium, méclastine et piméthixène) ou bien sont sans effet (triprolidine et mépyramine).

4 - Test de la planche à trous :

Les figures 7 et 8 représentent les nombres cumulés de trous explorés minute après minute pendant les 5 minutes de l'épreuve.

Aux faibles doses le nombre de trous explorés après l'administration des antihistaminiques augmente parallèlement à celui des témoins. Il faut cependant remarquer que l'exploration est moins grande dans les dernières minutes de l'épreuve avec la prométhazine qu'elle que soit la dose et avec l'oxomémazine, le thiazinamium, la méclastine et le piméthixène aux fortes doses.

Les résultats, en pourcentage de trous explorés par rapport aux témoins, au bout de cinq minutes sont présentés sur la figure 9.

La cinnarizine, la prométhazine et le piméthixène diminuent nettement l'exploration aux faibles doses (25 mg/kg). L'oxomémazine, le thiazinamium et la méclastine ne semblent diminuer l'exploration qu'à fortes doses (100, 200 mg/kg), les faibles doses de ces mêmes produits ne produisent pas ou peu d'effet.

Une seule substance, la bromphéniramine, augmente de façon notable la curiosité des animaux de 50 % environ pour la dose de 25 mg/kg. Enfin, trois substances la diphenhydramine, la mépyramine et la triprolidine sont sans effet aux doses utilisées.

- Discussion :

Les trois dérivés de la phénothiazine, la cinnarizine et le piméthixène, parmi les dix antihistaminiques étudiés, diminuent la curiosité des Souris. Les autres substances, diphenhydramine, mépyramine, bromphéniramine, triprolidine et méclastine semblent sans action sur l'épreuve de la planche à trous.

Nous avons comparé le nombre de trous explorés et le nombre de déplacements (figure 10) effectués par les mêmes animaux et dans les mêmes conditions : les dix antihistaminiques choisis ont

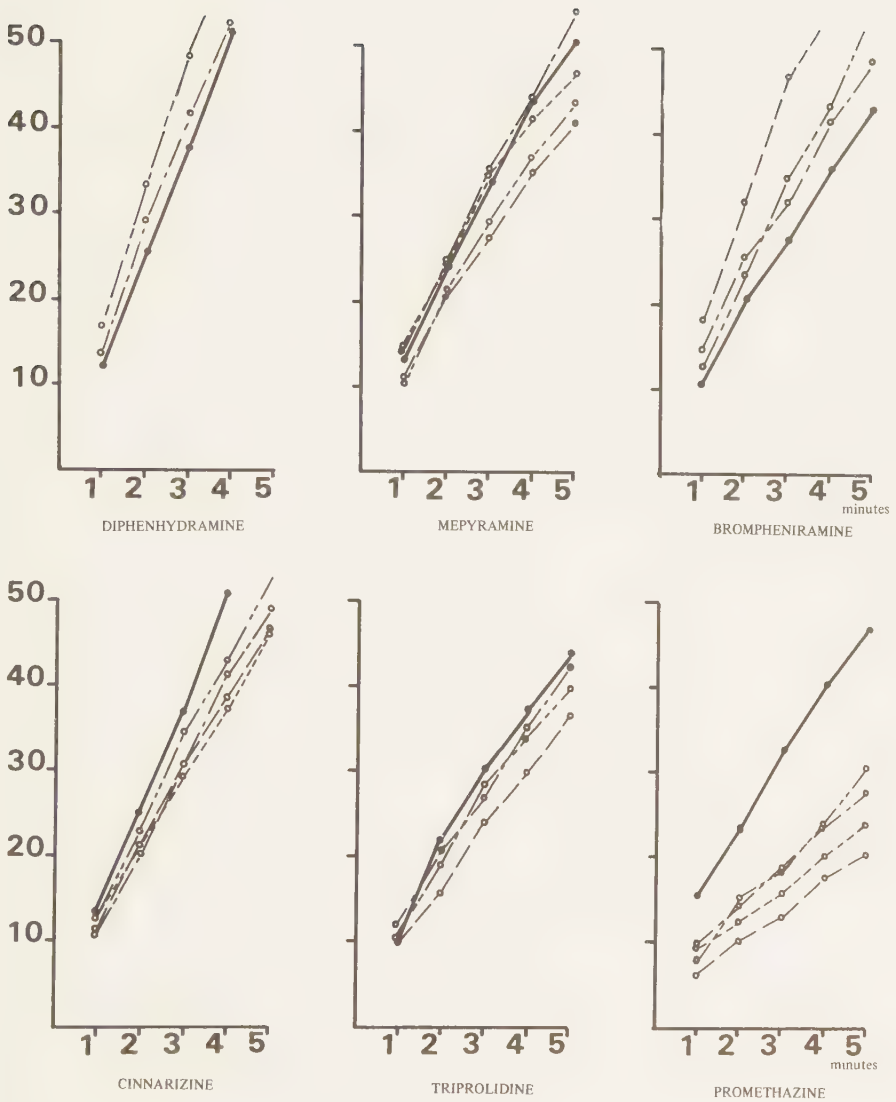


Figure 7 - Test de la planche à trous

- 10 à 20 souris par lot
- les substances ont été administrées par voie orale, 30 minutes avant le test (sauf cinnarizine et méclastine : 60 minutes avant)

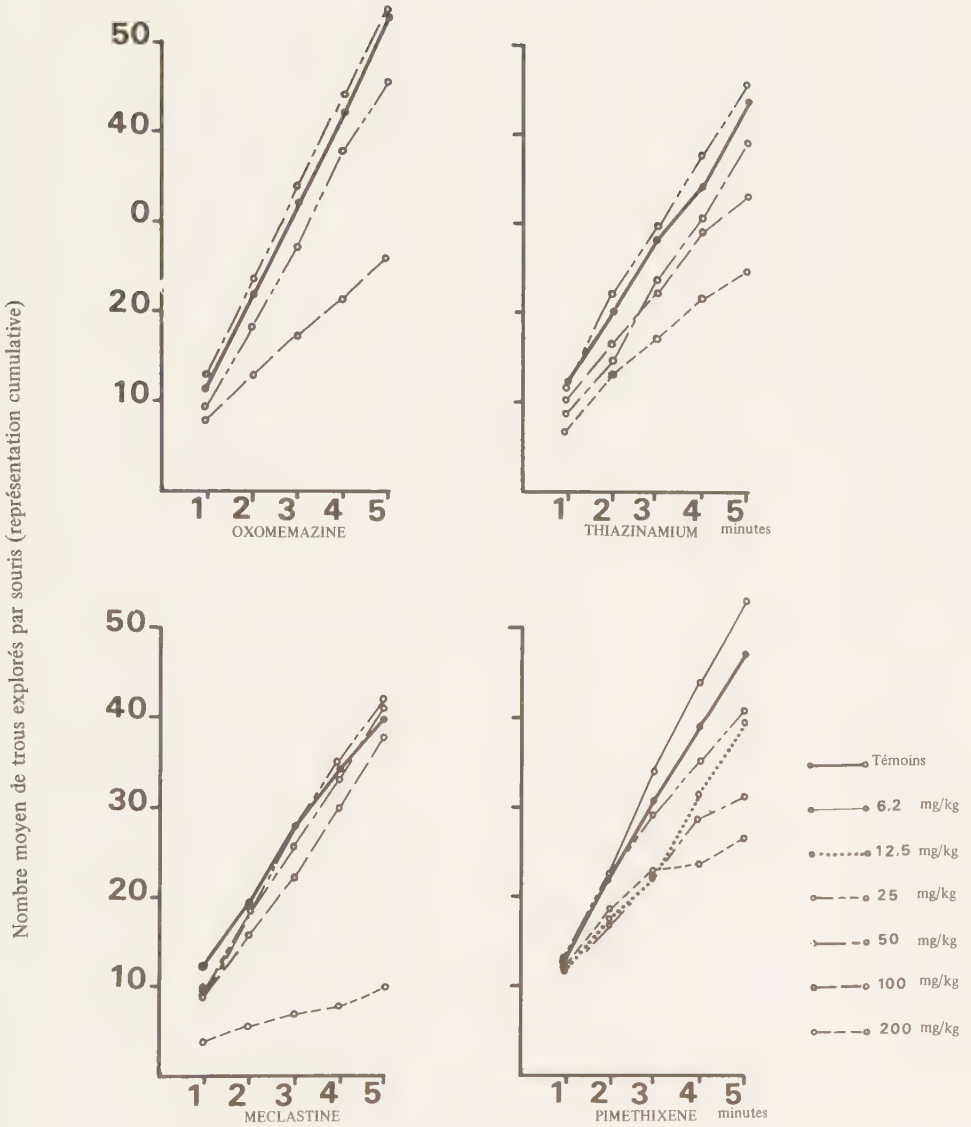


Figure 8 - Test de la planche à trous (voir légende figure 7).

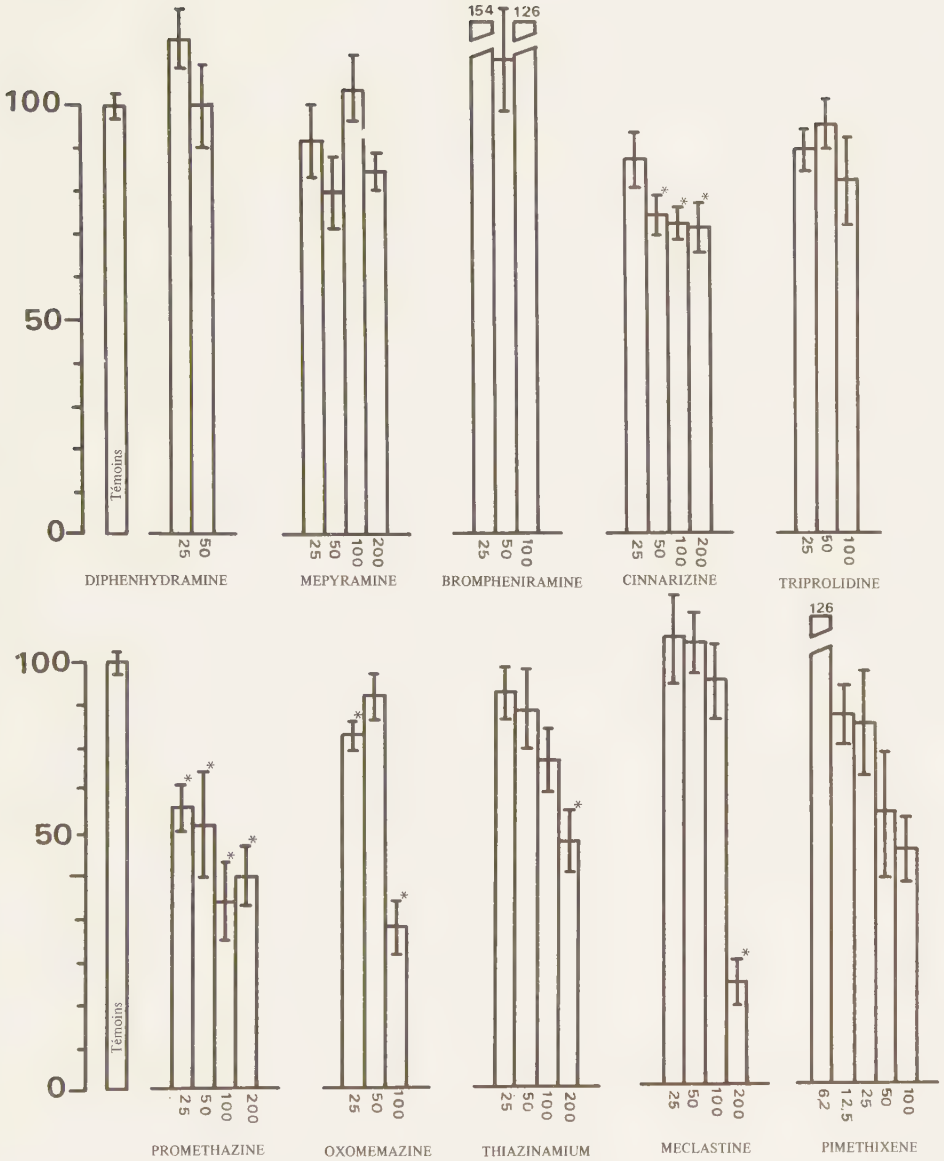


Figure 9 - Test de la planche à trous (exploration des trous)

- 10 à 20 souris par lot, au total 100 témoins ont été étudiés
- les substances ont été administrées par voie orale, 30 minutes avant le test (sauf cinnarizine et méclastine : 60 minutes avant)
- les chiffres placés sous les colonnes indiquent les doses en mg par kg
- les barres placées sur chaque colonne représentent 2 Sm
- * $p < 0,05$ ** $p < 0,01$

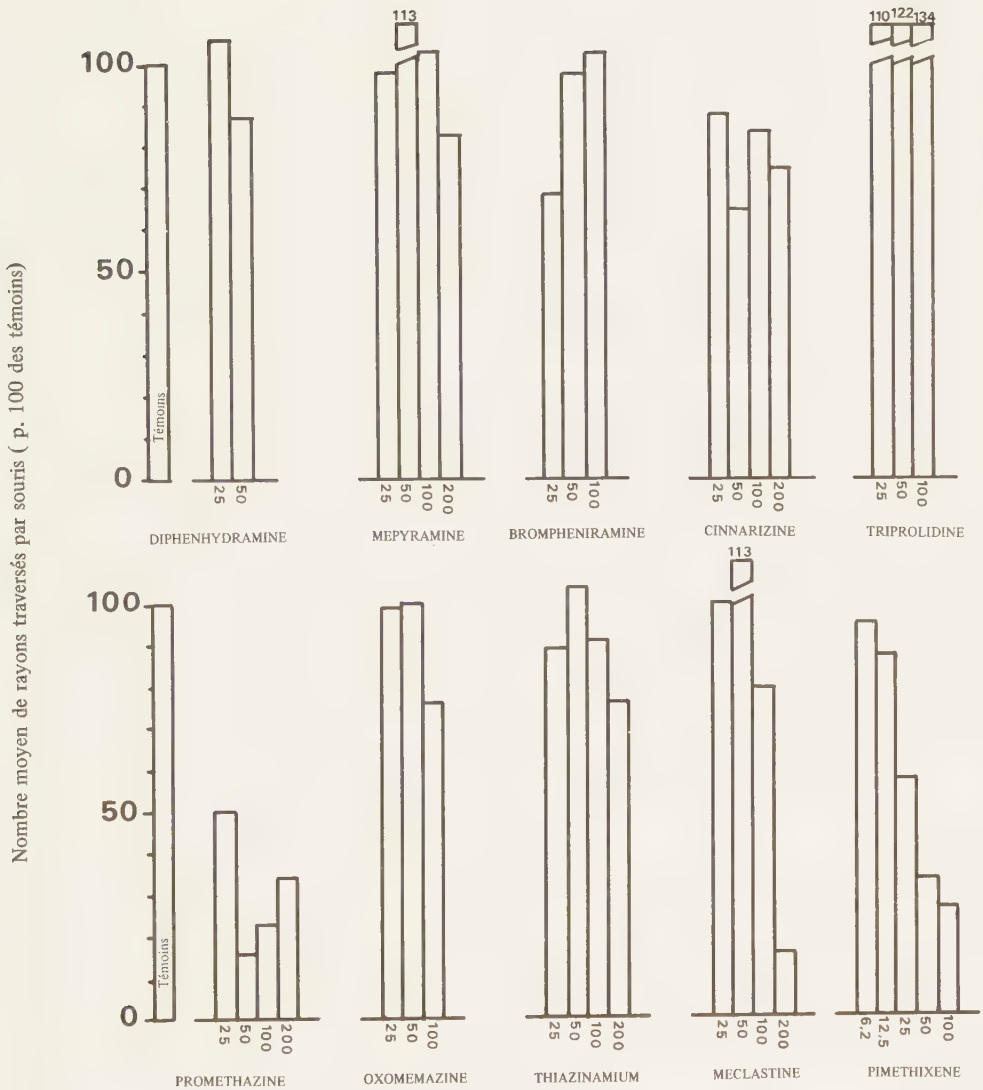


Figure 10 - Test de la planche à trous (motilité)

- 10 à 20 souris par lot, au total 100 témoins ont été étudiés
- les substances ont été administrées par voie orale, 30 minutes avant le test (sauf cinnarizine et méclastine : 60 minutes)
- les chiffres placés sous les colonnes indiquent les doses en mg par kg.

les mêmes effets sur les déplacements et la curiosité des souris. Lorsque l'exploration est augmentée, le nombre de déplacements est augmenté (bromphéniramine) et si l'antihistaminique est sans effet sur la curiosité des souris, il ne modifie pas non plus la motilité des animaux (diphenhydramine, mépyramine, triprolidine, méclastine). Enfin, lorsque l'exploration est diminuée, la motilité est toujours diminuée à peu près dans les mêmes proportions pour les mêmes doses utilisées (prométhazine, thiazinanium, méclastine, piméthixène)..

Nous avons également comparé les variations des motilités spontanées des animaux obtenus d'une part par le test de la planche à trous (figure 9) et d'autre part par le test de l'actographe (figures 1 et 2). Ces deux méthodes donnent des résultats légèrement différents. Cette dissociation semble due au fait que les deux méthodes n'explorent pas les mêmes composantes de l'activité spontanée de la souris, la qualité de l'enclairement étant différente.

5 - Résultats généraux des tests de comportement en situation libre :

Les résultats obtenus avec les différents antihistaminiques étudiés sur les tests de la motilité, de l'évasion et de la planche à trous (exploration des trous et motilité) sont rapportés sur les tableaux IV.

- Diphenhydramine (25 à 100 mg/kg) : seul des trois tests, celui de l'évasion est modifié par cette substance : l'activité est diminuée de façon significative pour les doses essayées.

- Mépyramine (25 à 200 mg/kg) : la mépyramine est inactive sur les trois tests utilisés. Une diminution de la motilité apparaît pour la plus forte dose.

- Bromphéniramine (25 à 100 mg/kg) : la motilité spontanée et l'exploration des trous sont augmentés. Ce phénomène semble d'autant plus net que la dose est plus faible.

- Cinnarizine (12,5 à 400 mg/kg) : cette substance n'a pas à doses faibles d'action significative sur ces trois tests. Cependant à fortes doses (200 et 400 mg/kg) la motilité spontanée et le test de l'évasion sont diminués.

- Tripolidine (25 à 200 mg/kg) : seule la motilité spontanée est très nettement diminuée à 200 mg/kg. Cette action s'observe déjà pour la dose de 50 mg/kg. Les autres tests ne sont pas ou peu modifiés.

- Prométhazine (25 à 200 mg/kg) : l'action de ce produit sur les trois tests est faible à 25 mg/kg mais elle augmente progressivement et à 200 mg/kg, la diminution de l'activité est très nette pour les trois tests. Nous pouvons remarquer que la motilité spontanée est la même entre la 5ème et la 10ème minute. Cette brusque diminution de l'activité dès les premières minutes du test serait probablement due à une perturbation motrice et non aux comportements des animaux.

- Oxomémazine (25 à 200 mg/kg) : la motilité spontanée semble augmentée aux plus faibles doses, par contre la diminution de l'activité de l'oxomémazine sur les tests de l'évasion et de la planche à trous ne se manifeste qu'aux doses les plus fortes.

- Thiazinamium (25 à 200 mg/kg) : cette substance est sans action sur les trois tests aux faibles doses. Aux fortes doses, elle diminue la motilité spontanée et l'activité des animaux sur les tests de la planche à trous et de l'évasion.

- Méclastine (12,5 à 200 mg/kg) : une légère augmentation de la motilité spontanée s'observe pour les plus faibles doses (de 12,5 à 50 mg/kg) par contre à la dose de 200 mg/kg une nette diminution de l'activité est observée sur les trois tests.

- Piméthixène (3,1 à 100 mg/kg) : inactif aux faibles doses, le piméthixène diminue l'activité des animaux à la dose de 50 mg/kg.

En résumé, trois substances seulement diminuent de façon notable l'activité des souris sur les trois tests :

- la prométhazine à partir de 50 mg/kg
- la méclastine à partir de 200 mg/kg
- et le piméthixène à partir de 50 mg/kg

pour ces substances, il existe d'une façon générale, une concordance satisfaisante ~~entre~~ les résultats des différents tests utilisés.

TESTS DE COMPORTEMENT EN SITUATION LIBRE

en % par rapport aux témoins

Substances	Doses mg/kg V.O.	Motilité Actographe		Evasion	Planche à trous	
		5'	10'		trous 5'	motilité 5'
DIPHENHYDRAMINE	25	87	94	65*	115	106
	50	68	60	53*	100	87
	100	74	73	42**	—	—
MEPYRAMINE	25	81	92	98	92	98
	50	68	73	93	80	113
	100	73	97	110	104	103
	200	43**	35**	75	85	83
BROMPHENIRAMINE	25	125	161**	82	154**	69
	50	102	138	73	112	98
	100	117	135	48*	126	103
CINNARIZINE	12,5	90	94	—	—	—
	25	88	126	84	83	88
	50	80	102	82	75*	65
	100	72	89	57	73*	84
	200	77	85	32*	72*	75
	400	46*	49**	—	—	—
TRIPROLIDINE	25	—	—	85	90	110
	50	60	59	92	96	122
	100	49	73	66*	83	134
	200	21**	27**	77	—	—

* $p \leq 0,05$ ** $p \leq 0,01$

TABLEAU IV (a)

TESTS DU COMPORTEMENT EN SITUATION LIBRE

en % par rapport aux témoins

SUBSTANCES	Doses mg/kg V.O.	Motilité Actographe		Evasion 5'	Planche à trous	
		5'	10'		trous 5'	motilité 5'
PROMETHAZINE	25 50 100 200	90 54* 32** 31**	115 55* 29** 31**	93 21** 43 11**	66 * 62* 44* 50*	50* 16** 23** 34**
OXOMEMAZINE	25 50 100 200	103 131 66 —	124 154** 86 —	84 84 44** 20**	83* 92 38* —	99 100 76 —
THIAZINAMIUM	25 50 100 200	— — 59 58	— — 73 54*	85 83 78* 56**	93 89 77 58*	89 104 91 76
MECLASTINE	12,5 25 50 100 200	97 96 89 62 56	122 114 126 89 42*	74 90 95 37** 14**	— 105 104 95 24*	— 100 113 79 15**
PIMETHIXENE	3,1 6,2 12,5 25 50 100 200	81 81 102 72 33* 32* —	90 106 93 69 32** 37* —	— 100 74 62* 64 52* 40**	— 116 87 85 64 55 —	— 95 87 57* 33** 26** —

* $p \leq 0,05$ ** $p \leq 0,01$

TABLEAU IV (b)

Chapitre II

TESTS D'INCAPACITATION MOTRICE

Les résultats des tests de la tige tournante, de la traction et de la cheminée sont rassemblés sur les figures 10 à 19.

- Diphenhydramine (3, 1 à 200 mg/kg)(figure 11)

. tige tournante : l'effet est maximum au bout de 30 minutes, il n'est prononcé qu'avec les doses de 100 et 200 mg/kg et disparaît au bout de 60 minutes.

. traction : l'effet apparaît avec les mêmes doses que le test précédent mais l'action, qui est maximum au bout de 30 minutes, dure au delà de 180 minutes.

. cheminée : l'action est nette pour les doses de 50 à 200 mg/kg. Elle est maximum au bout de 30 minutes, diminue après 60 minutes et se termine au-delà de 180 minutes.

- Mépyramine (12, 5 à 100 mg/kg)

Aux doses de 12, 5 à 100 mg/kg, cette substance ne fait apparaître aucune modification du comportement des souris vis à vis des trois tests.

- Bromphéniramine (3, 1 à 200 mg/kg) (figure 12)

. tige tournante : aux doses de 100 à 200 mg/kg l'effet est net 30 minutes après l'administration, il diminue dès 60 minutes mais il est encore prononcé après 180 minutes.

. traction : les mêmes résultats ont été observés que pour le test précédent.

. cheminée : l'effet semble maximum pour la dose de 200 mg/kg, 30 minutes après l'administration, et disparaît

après 60 minutes, les autres doses n'ont provoqué aucune modification.

- Cinnarizine (3, 1 à 400 mg/kg) (figure 13)

. tige tournante : le maximum de l'action pour les doses de 100 à 400 mg/kg, semble apparaître 60 minutes après l'administration. Pour ces mêmes doses l'action diminue lentement et elle est encore très nette 180 minutes après l'administration.

. traction et cheminée : les doses de 3, 1 à 400mg/kg se sont révélées totalement inactives sur ces deux tests.

- Triprolidine (6, 2 à 200 mg/kg)

Ces doses se sont révélées inactives sur les trois tests.

- Prométhazine (3, 1 à 200 mg/kg) (figure 14)

Pour l'ensemble des trois tests l'action maximum apparaît entre 30 et 60 minutes après l'administration.

- Tige tournante : cette action (50 à 200 mg/kg) a presque totalement disparu au bout de 180 minutes.

- traction : l'action de ce produit est nette pour les doses de 100 à 200 mg/kg et dure au moins pendant 180 minutes, elle est beaucoup plus faible et brève pour les doses inférieures.

- cheminée : aux doses de 50 à 200 mg/kg, l'effet obtenu est maximum et ne diminue que faiblement après 180 minutes.

- Oxoméazine (3, 1 à 100 mg/kg) (figure 15)

Seule la dose de 100 mg/kg exerce une activité nette sur les trois tests. Le maximum de l'action apparaît entre 30 et 60 minutes et est encore nette après 180 minutes.

- Thiazinamium (3, 1 à 200 mg/kg)

Ces doses se sont révélées tout à fait inactives sur les trois tests.

- Mécilastine (6, 2 à 400 mg/kg) (figure 16)

- tige tournante : les effets des doses de 200 à 400 mg/kg ne se développent qu'au bout de 60 minutes. La même

intensité d'action se retrouve encore après 180 minutes. Les doses les plus faibles sont peu actives.

. traction : l'action de cette substance est très prononcée pendant tout le temps de l'épreuve.

. cheminée : les mêmes résultats que précédemment sont observés pour les doses de 200 à 400 mg/kg.

- Piméthixène (1,5 à 200 mg/kg) (figure 17)

- tige tournante : les fortes doses (100 et 200 mg/kg) provoquent des modifications marquées dès la 30ème minute, qui persistent après 180 minutes; les plus faibles doses (3,1 à 50 mg/kg) voient leurs effets s'atténuer dès 60 minutes pour disparaître après 180 minutes.

. traction : l'action des plus fortes doses est maximum dès 30 minutes mais décroît aussitôt et devient très faible après 180 minutes.

. cheminée : pour des doses de 100 à 200 mg/kg, les mêmes actions observées sur le test de la tige tournante, se retrouvent sur le test de la cheminée. Les plus faibles doses sont inactives.

Au maximum de l'action (30 ou 60 minutes après l'injection, selon les substances), les résultats observés sur ces trois tests, avec les différents antihistaminiques étudiés sont rassemblés sur les figures 18 et 19.

-Discussion

Quatre antihistaminiques à des doses relativement élevées, la diphenhydramine, la prométhazine, la méclastine et le piméthixène, provoquent des phénomènes d'incoordination motrice, mis en évidence par les trois tests à la fois.

Trois autres substances, la bromphéniramine, la cinnarizine et l'oxoméazine ont un effet net sur un seul des tests utilisés : l'épreuve de la tige tournante semble donner un résultat positif dans la plupart des cas, alors que les épreuves de la traction et de la cheminée ne montrent que des résultats douteux.

Enfin, trois substances sont sans action sur les trois tests : la triprolidine, le thiazinamium et la mépyramine

Le fait que les animaux tombent ou ne s'accrochent pas n'est pas obligatoirement dû à une incoordination motrice. D'autres causes peuvent intervenir :

- une excitation de l'animal qui refuse de prendre la tige ou qui saute immédiatement (diphenhydramine et bromphéniramine).

- le sommeil des animaux, mais cette hypothèse est ici à rejeter puisque nous n'avons jamais observé de sommeil par la méthode du redressement.

oOo

Nombre de souris qui :

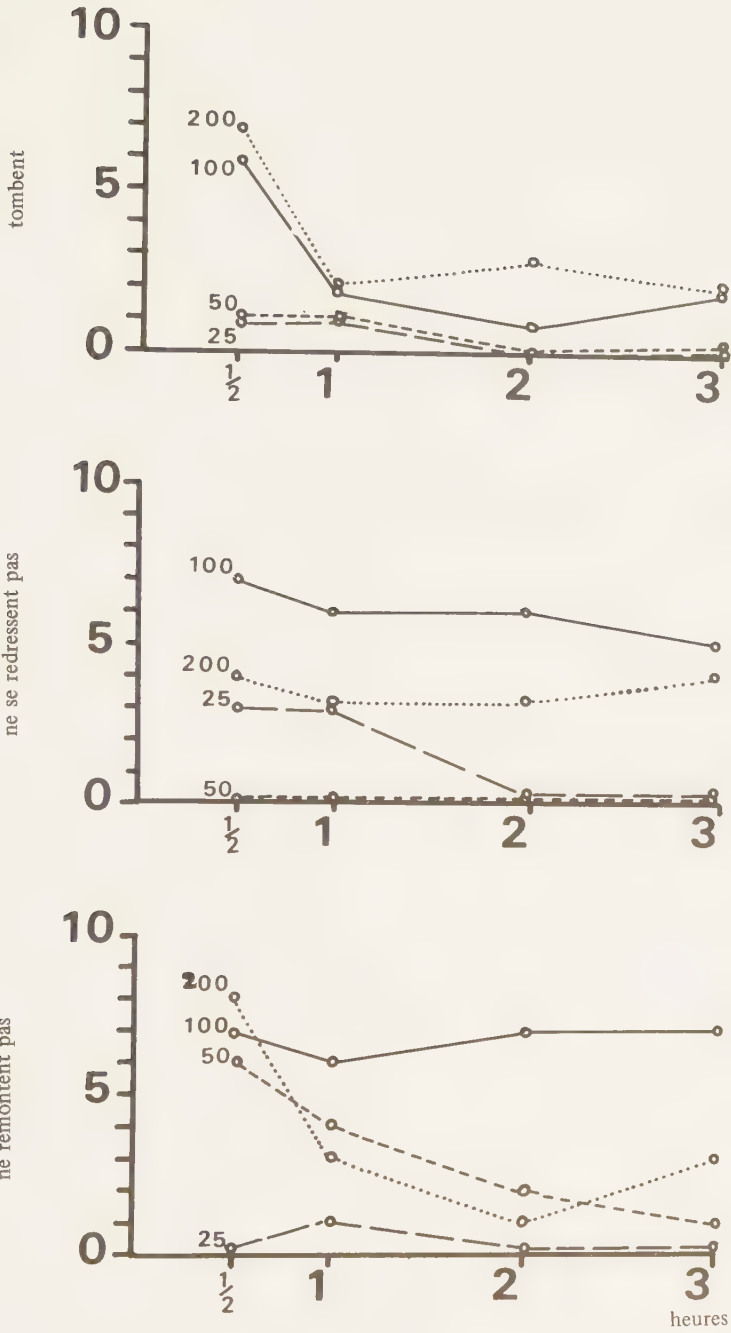


Figure 11 - DIPHENHYDRAMINE

- de haut en bas : test de la tige tournante
test de la traction
test de la cheminée

- 10 souris par lot

- les substances ont été administrées par voie orale à des doses indiquées sur les courbes (mg/kg)

Nombre de souris qui :

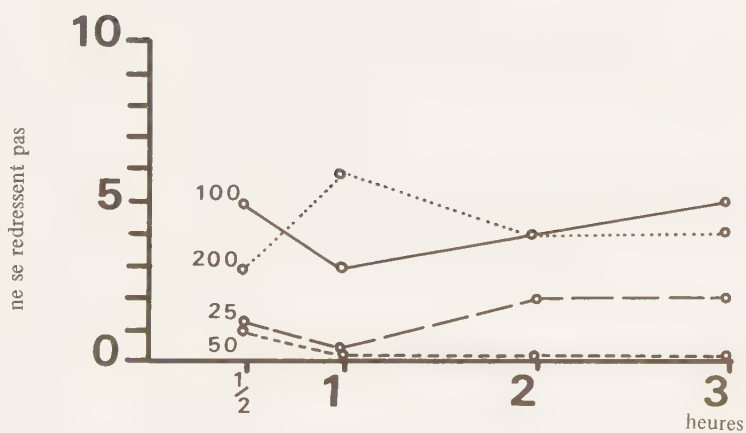
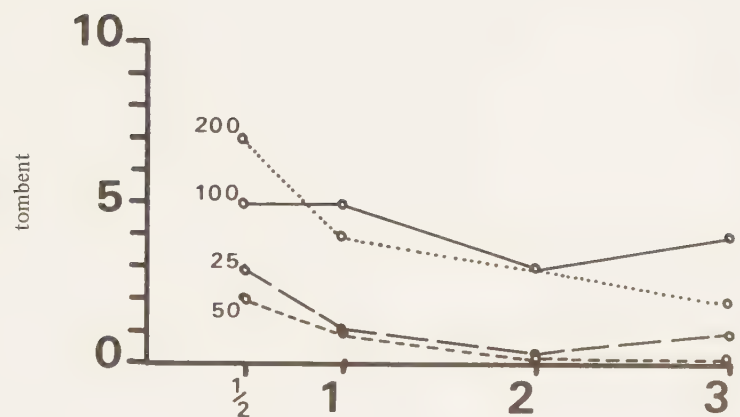


Figure 12 - BROMPHENIRAMINE

- de haut en bas : test de la tige tournante
test de la traction

- voir légende figure 11

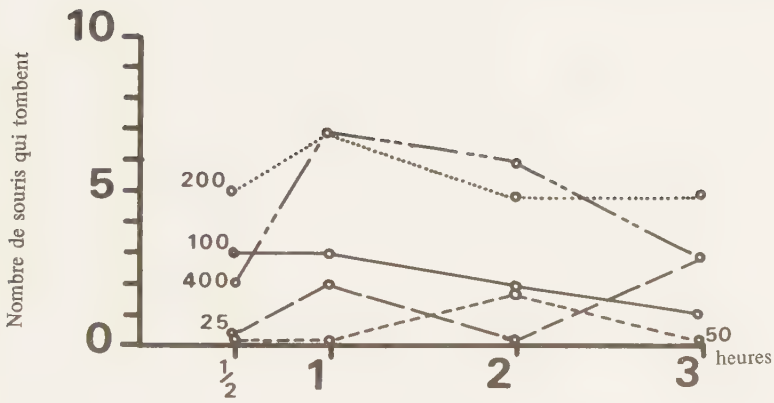


Figure 13 - CINNARIZINE

Test de la tige tournante

Voir légende fig. 11

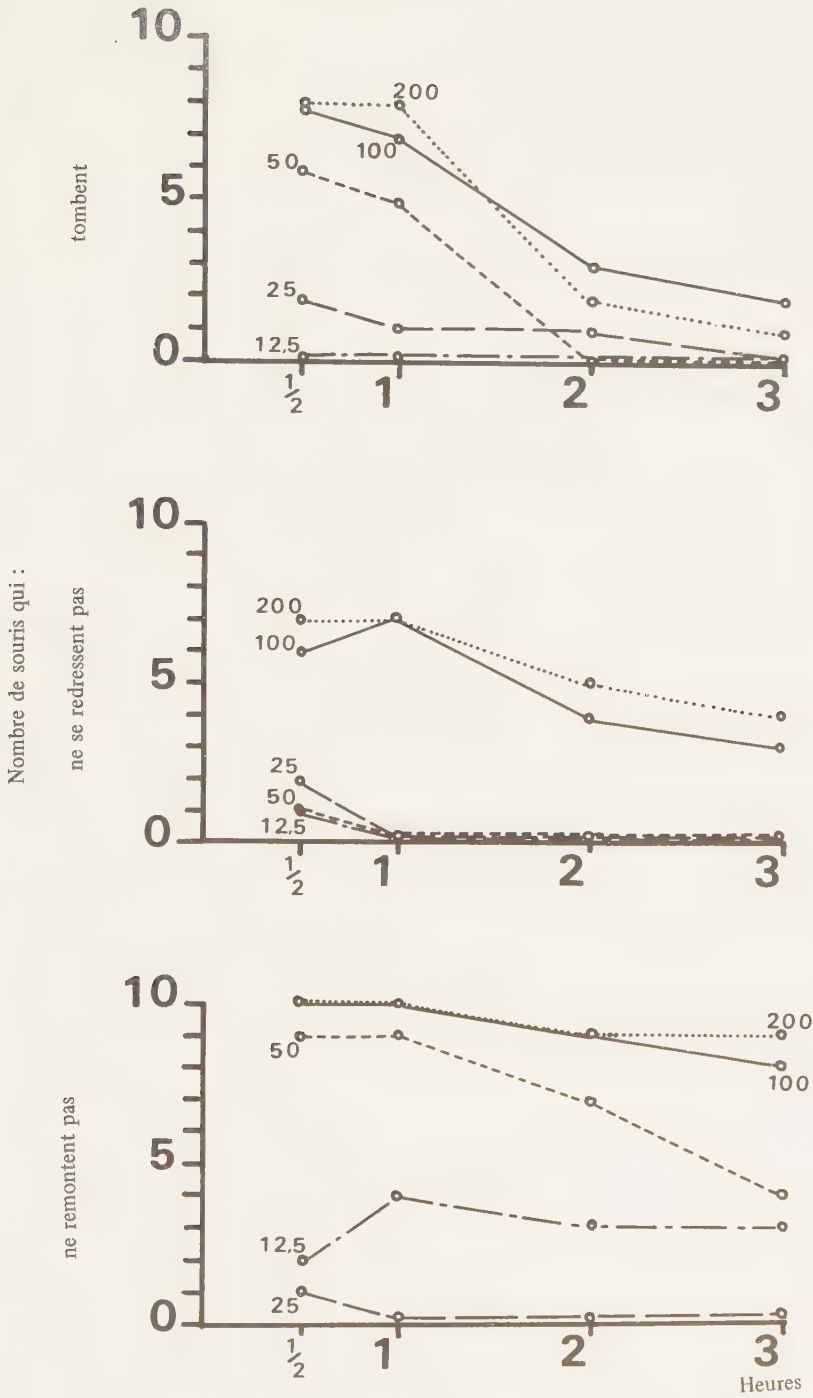


Figure 14 - PROMETHAZINE

- de haut en bas : Test de la tige tournante
 test de la traction
 test de la cheminée
 - voir légende figure 11

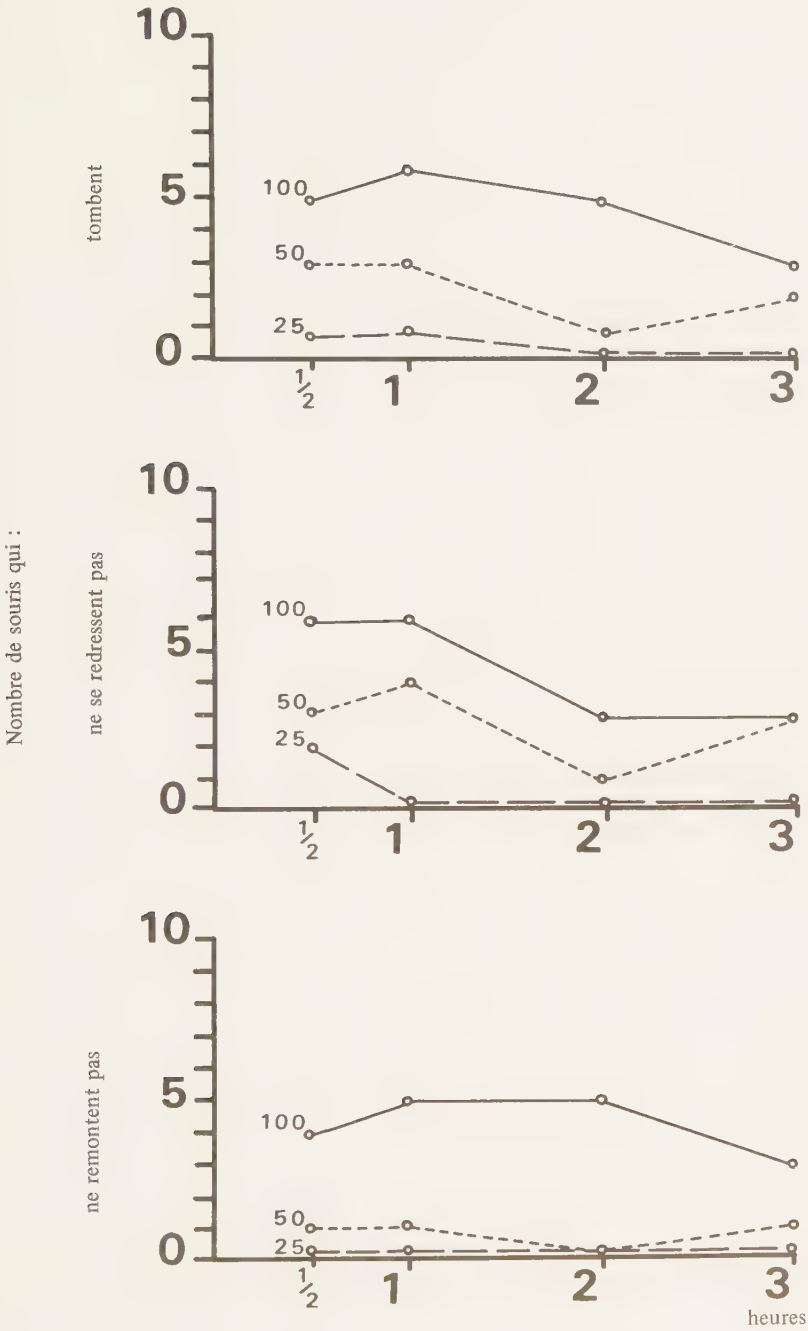


Figure 15 - OXOMEMAZINE

- de haut en bas . Test de la tige tournante
 test de la traction
 test de la cheminée
 - voir légende figure 11

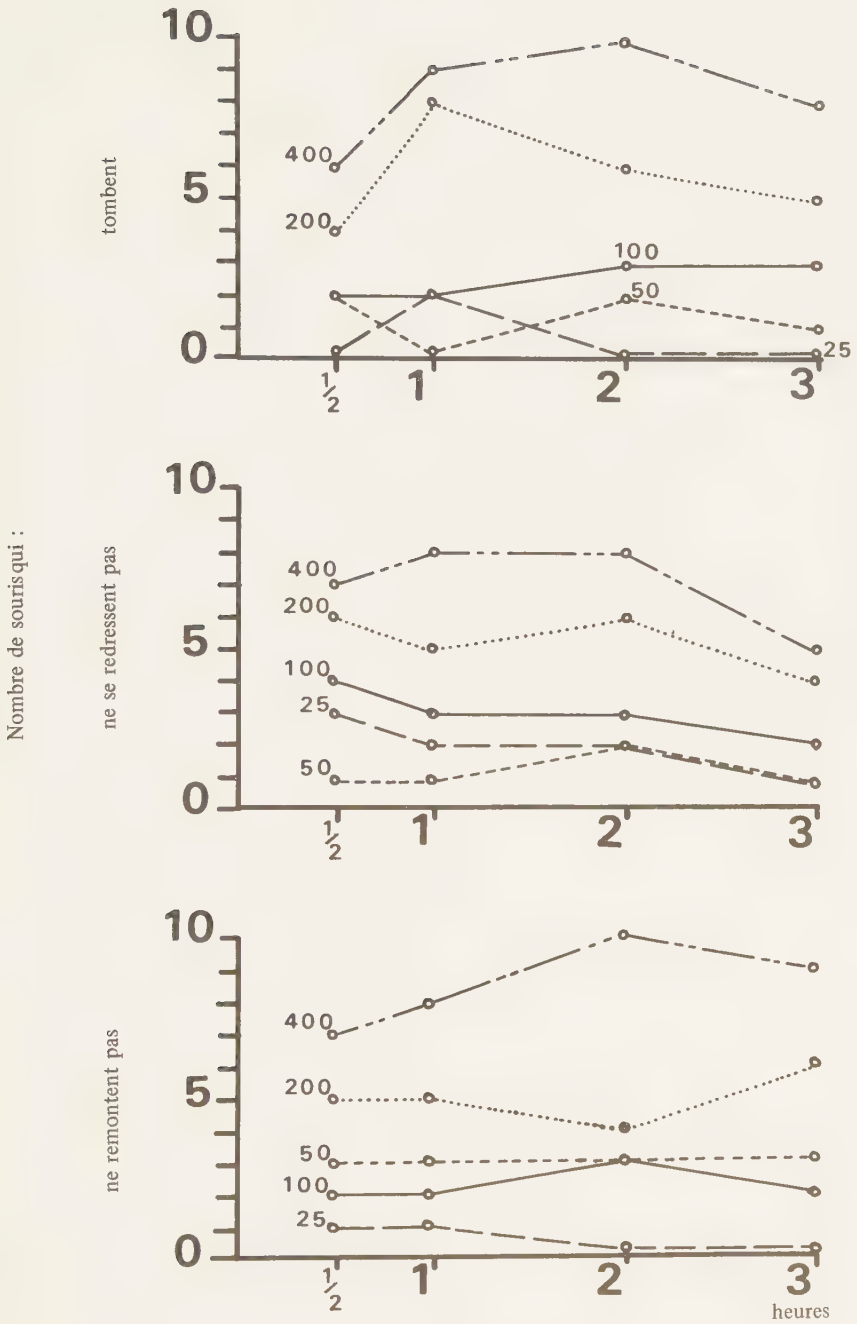


Figure 16 - MECLASTINE

- de haut en bas : test de la tige tournante
- test de la traction
- test de la cheminée
- voir légende figure 11

Nombre de souris qui :

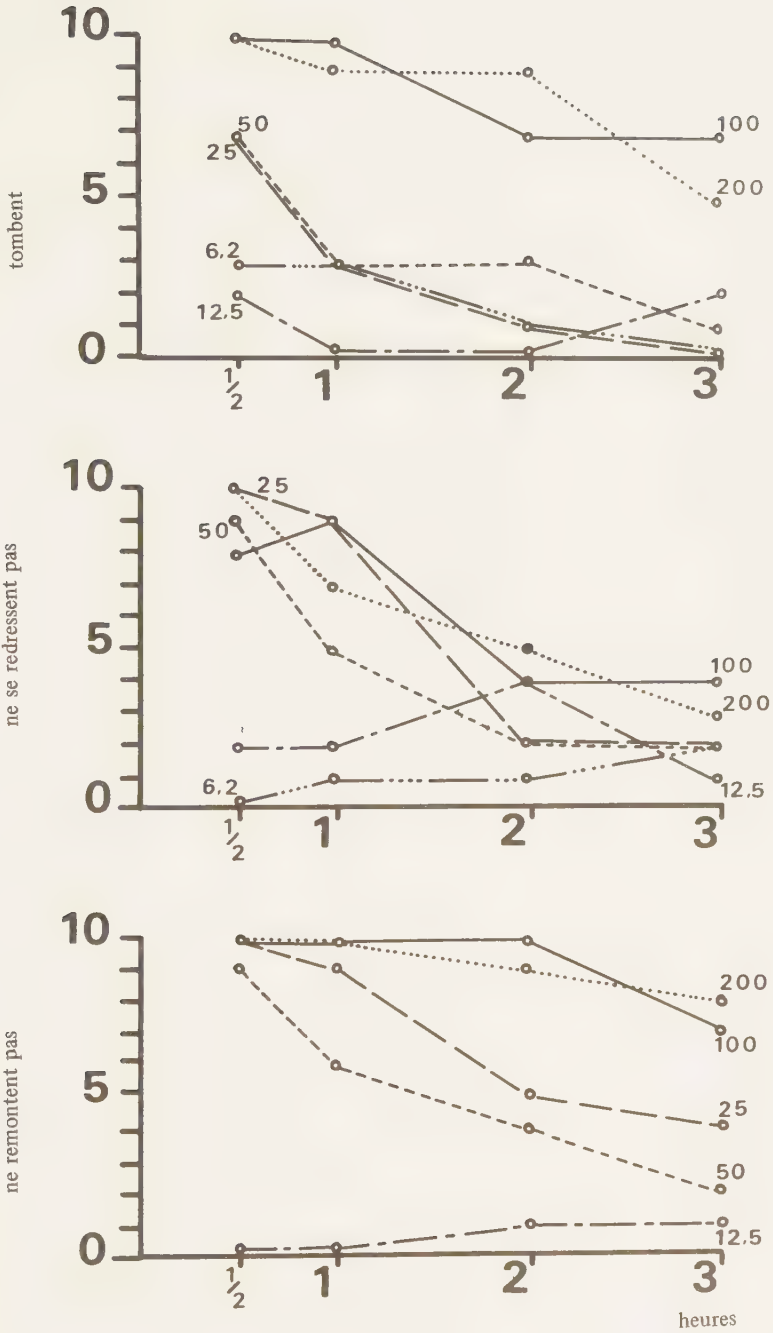


Figure 17 - PIMETHIXENE

- de haut en bas : test de la tige tournante
 test de la traction
 test de la cheminée
 - voir légende figure 11

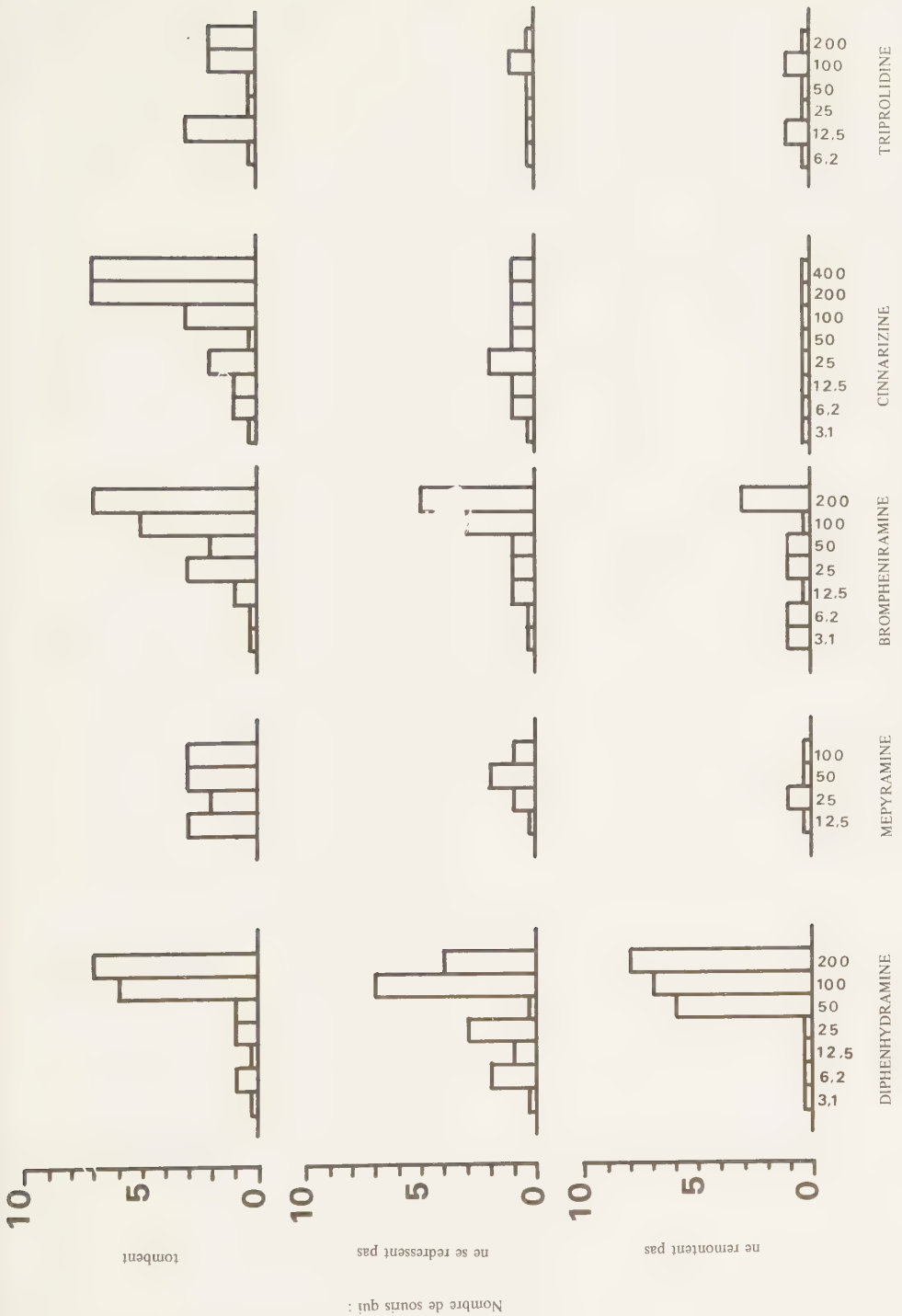
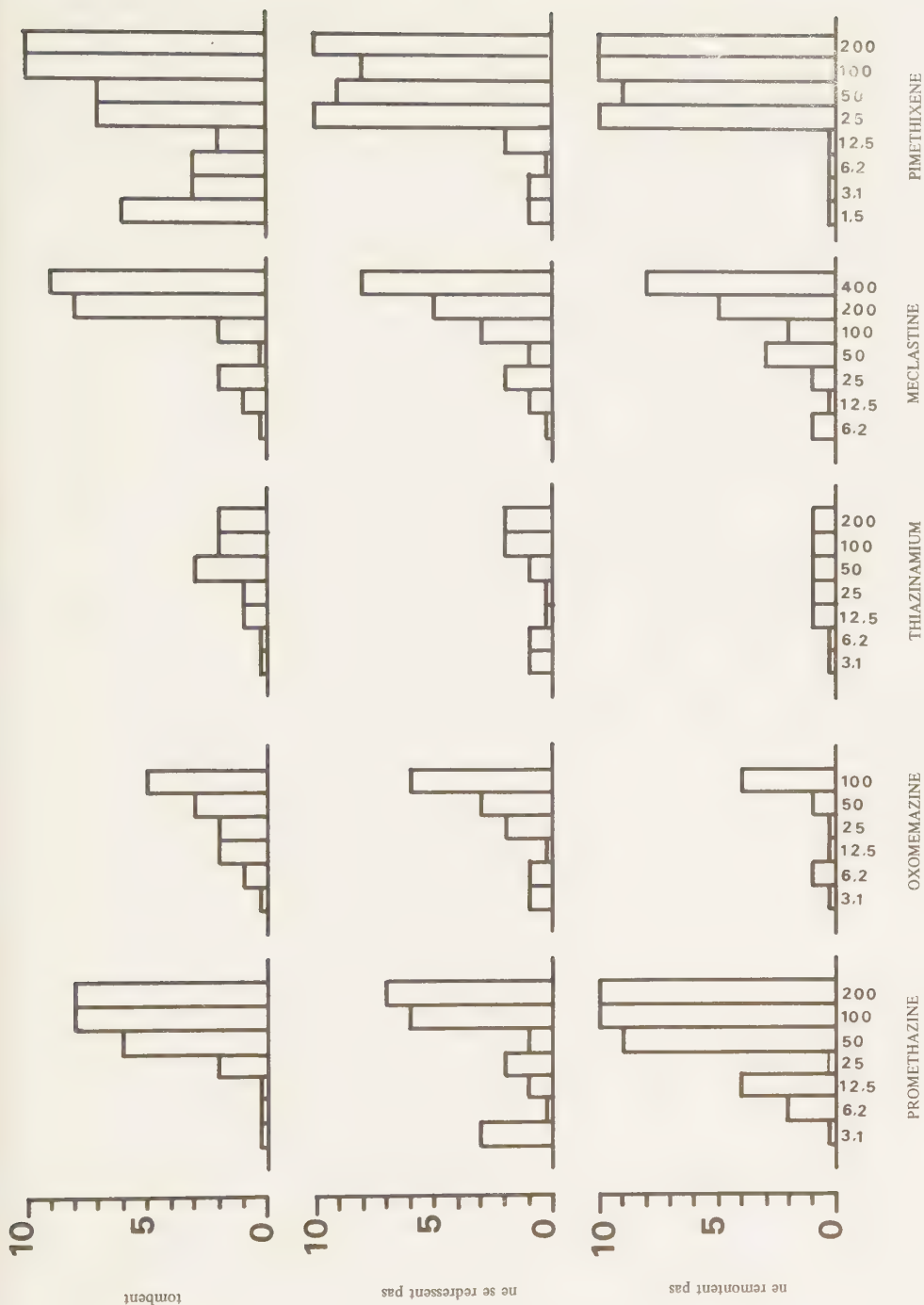


Figure 18 - de haut en bas :

- test de la tige tournante
- test de la traction
- test de la cheminée

- 10 souris par lot
- les substances ont été administrées par voie orale
- les résultats sont exprimés au temps d'activité optimum (30 minutes sauf cinnarizine et méclastine : 60 minutes)



Nombre de souris qui :

Figure 19 - De haut en bas :

- test de la tige tournante
- test de la traction
- test de la cheminée
- 10 souris par lot
- les substances ont été administrées par voie orale
- les résultats sont exprimés au temps d'activité optimum (30 minutes sauf cinnarizine et méclastine : 60 minutes)

Chapitre III

TEST D'INHIBITION D'UN COMPORTEMENT AGRESSIF

- Test de la bataille électrique :

a) - La figure 20 indique le pourcentage du nombre de luttes par rapport aux témoins, après l'administration des dix antihistaminiques étudiés.

Cinq substances diminuent nettement le nombre d'épisodes de luttes dès la plus petite dose essayée :

- diphenhydramine (12,5 mg/kg)
- prométhazine (3,1 mg/kg)
- oxomémazine (25 mg/kg)
- thiazinamium (12,5 mg/kg)
- piméthixène (3,1 mg/kg)

Les plus fortes doses de ces produits provoquent une diminution plus grande, significative par rapport aux témoins.

La méclastine, sans action aux plus faibles doses diminue nettement le nombre de luttes à la plus forte dose (200 mg/kg)

La mépyramine et la bromphéniramine abaissent très modérément le nombre d'épisodes de lutte tandis que la cinnarizine et la triprolidine se relèvent tout à fait inactives dans le test de la bataille électrique.

b) - Le deuxième mode d'expression des résultats de la bataille électrique (figure 21) se traduit par le pourcentage de réponses "positives" (> 13 épisodes de lutte).

Cinq substances diminuent le nombre de réponses positives à toutes les doses administrées. Ces substances sont : la diphenhydramine, la mépyramine, la bromphéniramine, la prométhazine et l'oxomémazine.

La méclastine et le piméthixène abaissent, mais seulement aux doses fortes, le nombre de réponses positives.

La cinnarizine, la triprolidine et le thiazinamium sont sans effet aux doses utilisées.

- Discussion :

Les deux modes d'expression des résultats obtenus par le test de la bataille électrique permettent de conclure que l'agressivité des animaux est :

- nettement diminuée après l'administration de diphenhydramine, de prométhazine et d'oxomémazine.

- inchangée après l'administration de cinnarizine et de triprolidine.

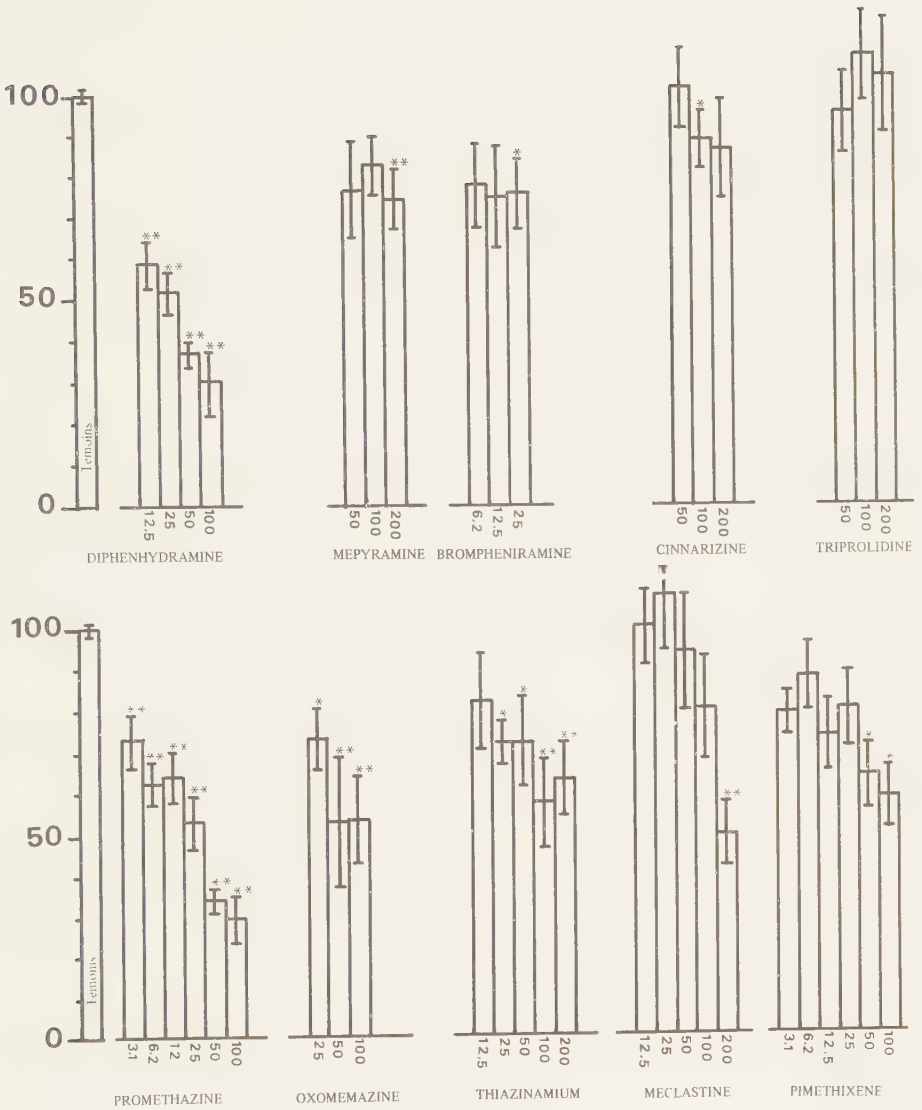
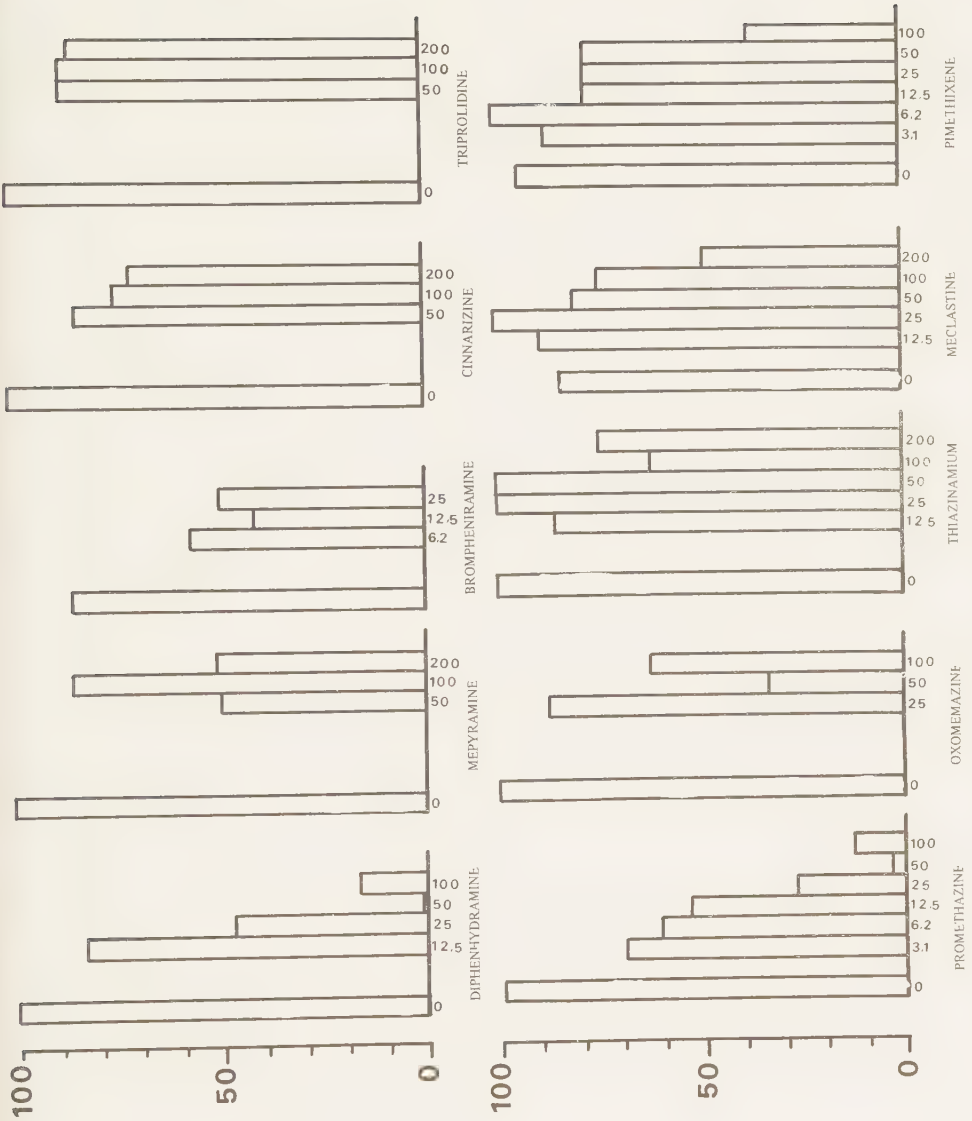


Figure 20 - Test de la bataille électrique

- 8 à 20 souris par lot au total 120 témoins étudiés
- les substances ont été administrées par voie orale 30 minutes avant le test (sauf cinnarizine et méclastine, 60 minutes avant)
- les chiffres placés sous les colonnes indiquent les doses en mg par kg
- les barres placées sur chaque colonne représentent 2 Sm
- * p < 0,05 ** p < 0,01



Pourcentage des paires de souris ayant lutté plus de 13 fois en 5 minutes

Figure 21 - Test de la bataille électrique

- 8 à 20 souris par lot,
- les substances ont été administrées par voie orale, 30 minutes avant le test (sauf cinnarizine et méclastine : 60 minutes)
- les chiffres placés sous les colonnes indiquent les doses en mg par kg.

Chapitre IV

INTERACTION AVEC LES HYPNOTIQUES

Les figures 22 et 23 indiquent le nombre d'animaux qui dorment lorsque la dose infra-hypnotique de chloral, de barbital et de pentobarbital leur a été administrée 35 minutes ou 65 minutes après l'antihistaminique étudié.

Ces résultats nous permettent de classer les substances en trois catégories :

- celles qui potentialisent les trois hypnotiques : la prométhazine dès la dose de 50 mg/kg, la méclastine dont l'action est surtout nette avec le pentobarbital et le piméthixène dont l'action, très prononcée dès la petite dose administrée, potentialisent les trois hypnotiques.

- celles qui n'ont pas ou peu d'action potentialisatrice : la diphenhydramine, la mépyramine, la bromphéniramine et le thiazinamium.

- celles qui ne potentialisent qu'un des hypnotiques : cette action se manifeste à très fortes doses avec la cinnarizine et l'oxoméramazine vis à vis du chloral, et avec la triprolidine vis à vis du pentobarbital.

- Discussion :

Trois antihistaminiques (prométhazine, méclastine, piméthixène) sur dix étudiés sont actifs sur la potentialisation des hypnotiques.

Nous avons retrouvés les actions potentialisatrices déjà décrites de la prométhazine (HEINRICH -61, 62-, VIAUD -101). VAN PROOSDLJ -99- après avoir administré la cinnarizine par voie orale, et HALPERN et coll. -59- par voie parentérale, ne trouvent aucune potentialisation du pentobarbital. Dans les mêmes

conditions expérimentales, nous n'avons pas pu mettre en évidence de potentialisation par ce produit.

L'absence de potentialisation des barbituriques par la mépyrmine confirme les résultats de HEINRICH - 62 et de WINTER - 106.

La diphenhydramine a fait l'objet de nombreuses recherches sur son éventuelle potentialisation des barbituriques (HEINRICH, 1951 -61, 1953, 62; KASHUBA et coll., -67; SHERMAN -93; VAN NEER et SWAAN - 98). Nous ne l'avons pas trouvée active à des doses plus faibles et par voie parentérale. HEINRICH décrit le même résultat mais il ajoute qu'aux fortes doses l'action excitante de la diphenhydramine domine et masque l'action potentialisatrice du barbiturique utilisé. VAN NEER et SWAAN - 98, complète ces travaux et concluent que la potentialisation de la diphenhydramine et d'un barbiturique dépend de la nature de ce dernier.

En effet, nous l'avons rappelé plus haut, le pentobarbital métabolisé au niveau du foie, peut voir son action augmentée ou diminuée par des antihistaminiques inhibiteurs ou activateurs des enzymes hépatiques, alors que le barbital n'est pas métabolisé. Il en résulte que la prométhazine, la méclastine, et le piméthixène potentialisant les effets du barbital, possèdent une action potentialisatrice vraie, même si ces substances ont une action au niveau du système enzymatique du foie.



Figure 22 - Potentialisation des hypnotiques
 - 6 souris par lot
 - les substances ont été administrées par voie orale, 35 minutes avant le test (sauf cinnarizine et méclastine 65 minutes avant)
 - les chiffres placés sous les colonnes indiquent les doses en mg par kg.

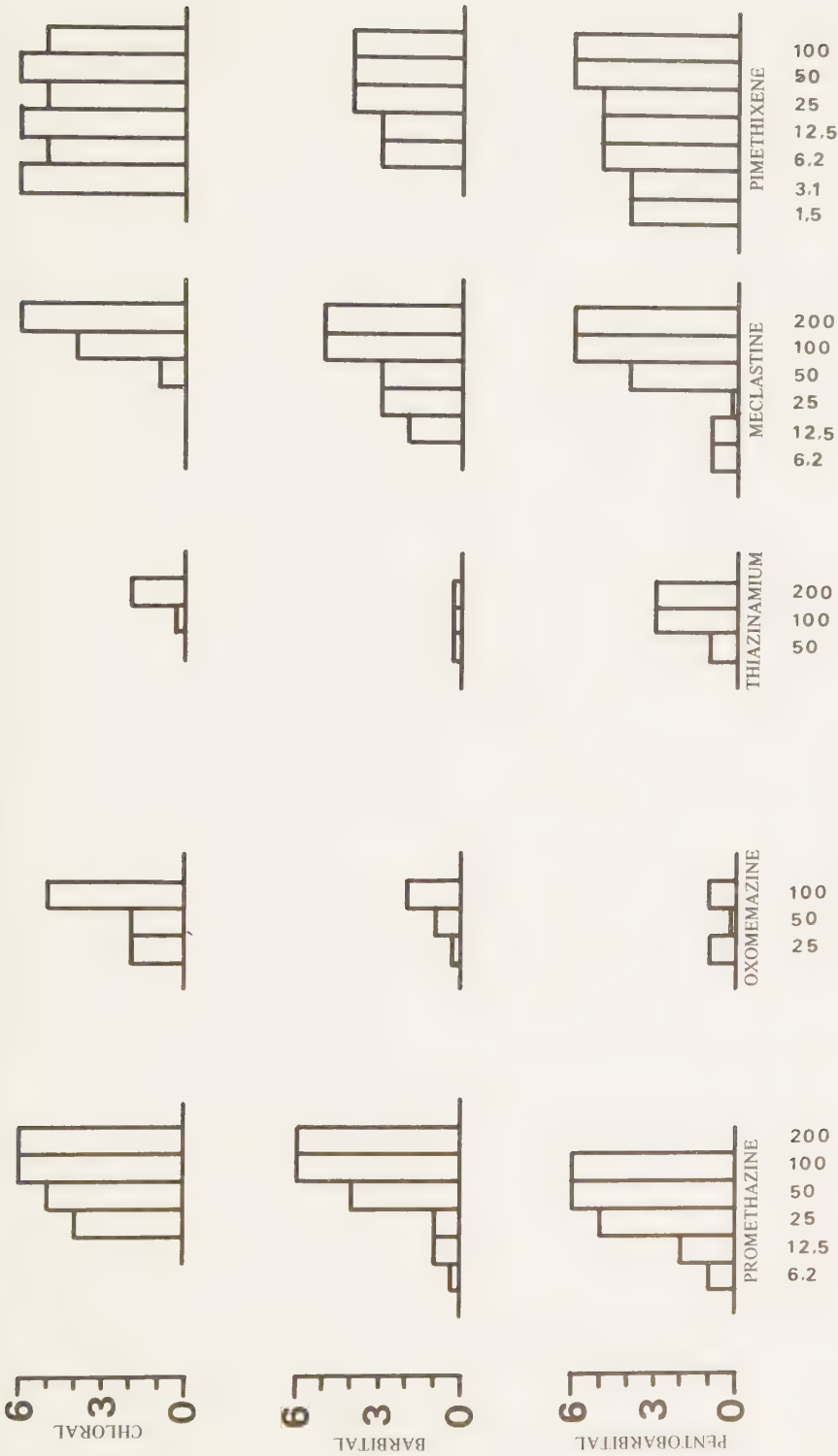


Figure 23 - Potentialisation des hypnotiques

- 6 souris par lot
- les substances ont été administrées par voie orale 35 minutes avant le test (sauf cinnarizine et méclastine 65 minutes avant)
- les chiffres placés sous les colonnes indiquent les doses en mg par kg

TROISIEME PARTIE

DISCUSSION GENERALE

Chapitre I

EFFETS CENTRAUX DES DIFFERENTS ANTIHISTAMINIQUES

1 - Chez l'animal :

Les effets des différents antihistaminiques étudiées sur les tests que nous avons utilisés sont résumés sur le tableau V. Il apparaît que pour chaque substance, il n'y a pas de concordance entre les tests, certains indiquant pour une dose donnée un effet pharmacologique net alors que les autres sont négatifs.

Nous n'avons trouvé dans la littérature que des résultats fragmentaires, difficilement comparables aux nôtres. En effet :

- les substances sont le plus souvent administrées par voie parentérale alors que nous avons choisi la voie orale, voie la plus fréquemment utilisée en thérapeutique.

- le Rat est l'animal le plus couramment employé alors que toutes nos expériences ont été conduites chez la Souris.

Le métabolisme des substances est bien souvent différent selon la voie d'administration et l'animal choisi.

- Diphenhydramine : seuls les tests d'incapacitation motrice et celui de la bataille électrique nous permettent de calculer des DE₅₀. Nous n'avons observé aucune potentialisation des effets des hypnotiques et parmi les trois tests de comportement en situation libre, seul le test de l'évasion nous a permis de calculer une DE₅₀. Mais trois des DE₅₀ sont élevées (évasion : 75 mg/kg, tige tournante : 75 mg/kg et traction : 150 mg/kg) proches des doses convulsivantes (100 - 200 mg/kg) et l'action révélée par ces diffé-

rents tests serait probablement due à des modifications neurologiques plus que comportementales.

CAMPBELL et RICHTER -26, trouvent à la dose de 50 mg/kg (I.P.) et HALPERN et BRIOT -57, à 100 mg/kg (I.D.) un changement du comportement, nous n'avons rien observé à ces doses par voie orale.

DA VANZO et coll. -39 (DE_{50} = 17 mg/kg - I.P.) et JANSSEN et coll. -64 observent une diminution du nombre de luttas des souris devenues agressives par isolement. Nous avons confirmé ce résultat par la méthode de la bataille électrique de TEDESCHI et coll. -97 (DE_{50} = 25 mg/kg. V.O.).

C'est la potentialisation du sommeil induit par différents barbituriques qui a fait l'objet du plus grand nombre de recherches (HEINRICH - 61-62, KASHUBA et coll. -67, SHERMAN -93, VAN NEER et SWAAN -98; WINTER - 106). Tous ces auteurs décrivent une potentialisation du sommeil par la diphenhydramine. En l'absence d'études métaboliques précises, il est difficile d'interpréter ces résultats comme un effet central propre. De plus, nous n'avons jamais trouvé de telles potentialisations qu'elle que soit la substance hypnogène utilisée.

- Mépyramine : De tous les tests utilisés nous n'avons pu calculer qu'une DE_{50} pour le test de la motilité spontanée (175 mg/kg).

WINTER -106, signale une potentialisation des effets des barbituriques mais comme dans le cas de la diphenhydramine, ces résultats sont discutables.

- Bromphéniramine : les trois DE_{50} que nous avons pu calculer pour les tests de l'évasion (100 mg/kg) de la tige tournante (100 mg/kg) et de la traction (200 mg/kg) sont proches des doses toxiques donc peu significatives.

L'étude de la motilité spontanée et le test de la planche à trous semblent révéler une légère action excitante de ce produit sur les animaux.

Nous n'avons trouvé dans la littérature aucune description des effets centraux de cette substance, mais un dérivé voisin, la chlorphéniramine provoque une augmentation de la motilité spontanée des Souris (CAMPBELL et RICHTER -26) et ne potentialise pas les effets du pentobarbital (BRITAIN -21).

- Cinnarizine : nous avons calculé la DE_{50} pour le test de l'évasion (200 mg/kg) le test de la tige tournante (150 mg/kg) et la

	Diphenhydramine	Mépyramine	Brompheniramine	Cinnarizine	Triprolidine	Prométhazine	Oxéméthane	Thiazinanium	Méclastine	Piméthixène
Motilité	±	175	-	-	150	75		±	200	30
Evasion	75	±	100	200	-	40	100	±	100	125
Pl. à trous	-	-	-	±	-	100	75	±	150	±
Tige tournante	75	±	100	150	-	40	100	-	150	20
Traction	150	-	200	-	-	80	75	-	200	15
Cheminée	40	-	±	-	-	25	±	-	200	20
Bataille elec.	25	±	±	-	-	30	±	±	200	±
Pot. pentobarb.	±	±	-	±	100	20	-	100	40	1,5
Pot. Barbitol	-	-	-	-	-	40	±	-	25	6,2
Pot. Chloral	-	-	-	400	±	12,5	75	±	20	3,1

TABLEAU V - CHIFFRES : DE50 , calculée approximativement par la méthode graphique

± ; Il a été possible de calculer une DE₂₅ mais pas de DE₅₀

- : Signifie que la plus forte dose essayée s'est révélée inactive

potentialisation des effets du chloral (400 mg/kg). Toutes ces DE_{50} sont fortes, donc plus significatives et tous les autres tests utilisés se sont révélés négatifs.

Nous avons confirmé l'absence de toute action sédatrice de la cinnarizine signalée par HALPERN et coll. -59 et VAN PROOSDJE et De JONGH -99. Ces auteurs n'ont mis en évidence aucune modification de la motilité spontanée du test de la tige tournante et de la potentialisation des effets du pentobarbital (160 mg/kg S.C.).

- Tripolidine : comme pour la substance précédente, les différents tests utilisés ne nous ont permis de calculer que deux DE_{50} (mobilité spontanée 150 mg/kg et potentialisation des effets du pentobarbital : 100 mg/kg).

Nous n'avons pas trouvé dans la littérature d'étude expérimentale se rapportant à l'action de ce produit sur le système nerveux central.

- Prométhazine : nous avons pu calculer une DE_{50} pour tous les tests utilisés. Mais il est à remarquer que les tests mettant en évidence des phénomènes d'incapacitation motrice fournissent des DE_{50} comprises entre 25 et 80 mg/kg. A peu près les mêmes DE_{50} sont retrouvées pour les tests de comportement en situation libre. Ceci peut laisser supposer que la positivité de ces derniers tests est probablement due à des troubles neurologiques des souris plus que comportementaux.

De nombreux auteurs ont signalé l'action dépressive de la prométhazine sur les différents tests : cette substance entraîne une incoordination motrice chez l'animal (WINTER et FLATAKER -107), diminue le nombre de luttes des souris rendues agressives par isolement (DAVANZO et DAUGHERTY 39 et JANSSEN & Coll. 64), retarde l'apparition des crises convulsives chez la souris (DE_{50} = 105 mg/kg. V.O, TEDESCHI -97), potentialise l'hexobarbital (COURVOISIER et coll. - 36) et a une nette action sur l'épreuve de la traction (COURVOISIER et coll. - 36).

- Oxoméazine : toutes les DE_{50} que nous avons pu déterminer sont de 75 à 100 mg/kg (Evasion, planche à trous, tige tournante, traction et potentialisation des effets du chloral). Nous avons confirmé les résultats du test de la traction (DE_{50} = 100 mg/kg, V.O) signalé par COURVOISIER et coll. - 36 lors de l'étude expérimentale de l'oxoméazine. Cette étude tend à prouver la faible action de cette substance sur le système nerveux central, "activité nettement inférieure à celle de la prométhazine" (COURVOISIER et coll. -36).

- Thiazinamium: Parmi tous les tests utilisés, une seule DE_{50} a pu être calculée pour la potentialisation des effets du pentobarbital.

Nous n'avons trouvé, dans la littérature, aucune publication sur l'action centrale de ce produit.

- Méclastine : les tests de comportement en situation libre les tests montrant des phénomènes d'incapacitation motrice et le test de la bataille électrique donnent des DE_{50} élevées, comprises entre 100 et 200 mg/kg, par contre cette substance potentialise les effets des trois hypnotiques à doses plus faibles, allant de 25 à 80 mg par kg.

- Piméthixène : de même que le produit précédent, le piméthixène potentialise les effets des hypnotiques à des doses inférieures aux DE_{50} trouvées pour les autres tests. Les tests de la tige tournante, de la traction et de la cheminée révèlent une incapacitation motrice dès les doses de 15 - 20 mg par kg. Il est vraisemblable que les DE_{50} calculées pour les tests de la motilité (30 mg par kg) et de l'évasion (125 mg/kg) proviennent plutôt d'une perturbation neurologique de l'Animal que d'une action propre du produit sur le système nerveux central.

En résumé, trois antihistaminiques présentent vis à vis des tests utilisés, des effets centraux nets à fortes doses : prométhazine, méclastine et piméthixène.

Les sept autres substances se révèlent sans action sur le système nerveux central. La bromphéniramine, parmi ces substances aurait peut être une légère action excitante aux faibles doses.

Le tableau IV nous montre que de fortes doses de la plupart des antihistaminiques provoquent des phénomènes moteurs nets, paralysant les animaux de façon plus ou moins intense. Ces incapacitations motrices de l'animal peuvent très bien influencer les résultats des autres épreuves.

2 - Chez l'Homme :

Plusieurs études consacrées à l'action centrale et aux modifications électroencéphalographiques provoquées par différentes substances antihistaminiques chez l'Homme ont permis de confirmer leurs actions sédatives nettes, à doses thérapeutiques. Ainsi

quelques antihistaminiques (diphenhydramine, prométhazine, chlorphéniramine, phénindamine, tripélénamine) administrés par voie orale, chez des volontaires sains, provoquent des modifications de l'électroencéphalogramme très significatives. Les caractéristiques de ces perturbations ont conduit GOLDSTEIN et coll. (51) à classer les antihistaminiques parmi les psychotropes :

1 - dans le groupe des tranquillisants:

- . diphenhydramine,
- . prométhazine

2 - dans le groupe des hypnotiques :

- . chlorphéniramine
- . phénindamine
- . triprélénamine

La méclastine a fait l'objet d'une étude expérimentale, chez l'Homme, étude des réflexes du vol simulé chez les pilotes (WOLFROMM -109). Cette substance n'a pas perturbé les réflexes des volontaires.

- Résultats observés en thérapeutique :

Le schéma de l'utilisation thérapeutique des antihistaminiques ne comporte pas de doses de charge. Seules des doses nécessaires et suffisantes pour obtenir l'effet recherché sont administrées.

L'action secondaire la plus couramment rencontrée avec tous les antihistaminiques est une dépression centrale qui dépend de la susceptibilité individuelle du malade. Cette sédation se manifeste pour l'ensemble des produits par une somnolence plus ou moins intense des phénomènes de dépersonnalisation (très fréquente avec la prométhazine) et un malaise général confus (WOLFROMM -109). Lorsque ces manifestations sont gênantes pour le patient, la posologie journalière est alors diminuée, si cela est nécessaire avant de passer à un autre produit.

Des états d'agitation ou d'excitation (exemple : prométhazine) sont parfois observés chez certains sujets. Il semble que c'est un effet paradoxal qui provient d'une susceptibilité individuelle (WOLFROMM - 109).

Les antihistaminiques les plus sédatifs seraient probablement la prométhazine, la cyproheptadine et la triprolidine, et le moins sédatif, jusqu'à présent serait la méclastine. Il est très difficile de donner une classification rigoureuse, la réponse du

système nerveux central étant très variable d'un individu à l'autre (WOLFROMM - 109).

Aucun antihistaminique ne semble posséder une action biphasique chez l'homme, c'est-à-dire une phase d'excitation suivie d'une phase de dépression.

Après l'administration d'un antihistaminique, l'effet recherché apparaît au bout de 2 à 3 heures et dure à peu près pendant 5 heures. L'action sur le système nerveux central se manifeste peu de temps après l'activité antihistaminique et n'est pas terminée lorsqu'une nouvelle dose du produit sera administrée. Ainsi alors qu'on cherche à maintenir une activité antihistaminique constante, l'action sur le système nerveux central sera cumulée et s'accentuera. Il ne paraît pas possible d'abaisser la posologie, pour réduire l'action centrale, sans diminuer l'activité antihistaminique.

L'importance de l'action centrale est sans rapport avec l'intensité de l'activité antihistaminique. Tout ce que l'on peut dire, c'est que les substances les plus sédatives exercent un effet très favorable sur les manifestations de type prurit, probablement à cause de l'action calmante. D'autre part, il est connu que les antihistaminiques provoquant de l'excitation chez certains sujets sont tout à fait inactifs chez ces derniers (WOLFROMM - 109).

3 - Mécanisme de l'action centrale :

Les effets centraux des antihistaminiques chez l'Homme n'ont jamais été expliqués, aucun mécanisme d'action satisfaisant, neurophysiologique ou biochimique, ne semble pas avoir été proposé.

D'un point de vue physiologique, le rôle de l'histamine au niveau des centres nerveux n'est pas encore connu, seules les localisations précises de cette substance au niveau de certains centres (hypothalamus, thalamus et noyaux caudés (BOISSIER et coll. - 18) et à l'extrémité de certaines fibres nerveuses ont été rapportés.

Chapitre II

PHARMACOLOGIE PREVISIONNELLE

1 - Relation entre la clinique et l'expérimentation :

Nous pouvons donc résumer les différentes actions des antihistaminiques, en clinique et chez l'animal, par le tableau suivant :

	Actions antihistaminiq.	Actions centrales dépressives	
	Chez l'homme	Chez l'homme	Chez l'Animal
Mépyramine	inutilisé	?	-
Diphenhydramine	+	++	+
Prométhazine	++	+++	+++
Oxomémazine	++	++	++
Thiazinanium	+++	+	-
Cinnarizine	?	+	-
Bromphéniramine	+++	?	-
Tripolidine	+++ act'rapide	+++	-
Méclostine	++	+	+++ (à fortes doses)
Piméthixène	?	?	+++

Nous remercions Monsieur le Professeur WOLFROMM de nous avoir fourni l'essentiel de ce tableau.

2 - Rôle des méthodes d'études utilisées :

Nous avons déjà souligné l'importance du choix des méthodes et la nécessité d'utiliser un grand nombre de tests avant de conclure à un résultat. Il est évident que le nombre de tests retenus n'auraient permis de prévoir une action sédative en clinique humaine que pour un nombre limité de substances.

Nous allons essayer de déterminer le test qui nous semble le meilleur pour mettre en évidence une éventuelle action psycholeptique des antihistaminiques.

- Etude des tests que nous avons choisis

Les méthodes qui montrent un effet expérimental parallèle aux effets cliniques sont celles de la tige tournante et de la traction. Ces deux tests reflètent une action neuromotrice. Les DE_{50} trouvées sont très élevées, proches des doses toxiques, donc dans une zone où déjà des facteurs neuro-musculaires viennent perturber le comportement des Souris.

Cependant parmi les tests utilisés certains semblent meilleurs que d'autres dans l'optique de la pharmacologie prévisionnelle. Le test de l'évasion paraît donner de très bons résultats. Il est intéressant de constater que cette méthode fait également partie des meilleurs tests de mise en évidence de l'activité psychotrope d'une substance, ce qui permet de supposer que la plupart des antihistaminiques exercent expérimentalement des effets centraux. La méthode de la bataille électrique est peut être le test le plus sensible. Mais ce n'est certainement pas un test spécifique. D'autres auteurs se sont également servi de l'agressivité d'animaux (DA VANZO et coll. - 39, GRAY et coll. - 52, KOSTOWSKI - 70, JANSSEN et coll. - 64) pour étudier l'action de diverses substances sur le système nerveux central : ils concluent à une méthode très sensible. GRAY et coll. - 52 tentent de faire un parallèle entre les résultats des épreuves de "luttres" et de la motilité. Nous n'avons pas toujours pu confirmer les résultats de la bataille électrique par ceux de la motilité spontanée.

- Etude des tests utilisés par divers auteurs :

L'épreuve que l'on rencontre le plus fréquemment est la suppression ou la diminution des convulsions provoquées par :

- l'électrochoc (BALESTRIERI - 4, CHEN et BOHNER 1958 - 30)

- le pentetrazol (BALESTRIERI - 4, CHEN et BOHNER - 30, DASHPUTRA et coll. - 38)

- la strychnine (SHERMAN - 93, MEIDINGER - 81)
- la picrotoxine (MEIDINGER - 81)
- la crise audiogène (BUSNEL et coll. - 25, LEHMANN, -73)

L'ensemble des résultats nous permet de dire que la prométhazine n'empêche pas l'apparition des convulsions produites par ces diverses substances (BALESTRIERI - 4, DASHPUTRA et coll. - 38, MEIDINGER - 81) par contre elle protège les souris de la crise audiogène (BUSNEL et coll. - 25, LEHMANN - 73).

La diphenhydramine supprime les convulsions ou diminue leur intensité (CHEN et BOHNER - 30, DASHPUTRA et coll. - 36, SHERMAN - 93, VERNON et coll. 100).

De faibles doses de mépyramine inhibent les convulsions tandis que de fortes doses précipitent leur fréquence (ABBOZZO et coll. - 1) La mépyramine protège les souris contre la crise audiogène (BUSNEL et coll. - 25).

Mais le plus grand reproche que l'on puisse faire à ce genre de technique est de n'avoir aucun rapport avec les conditions d'utilisation en clinique humaine, aucun antihistaminique n'ayant jamais été utilisé comme anticonvulsivant.

A côté de la protection des convulsions, d'autres méthodes ont fait l'objet d'étude de diverses substances : parmi lesquelles se trouvent des antihistaminiques : ainsi la prométhazine et la diphenhydramine augmentent le temps d'apprentissage d'un rat entraîné à grimper sur une tige verticale en bois (WINTER et FLATAKER - 107). La diphenhydramine supprime le catatonus de la queue de la souris produit par la morphine et elle inhibe également les effets "gratteur" de la mescaline chez la souris, à des doses comparables. Cette suppression n'apparaît pas avec le méprobamate et la réserpine (CHEN et BOHNER, 1960 - 31).

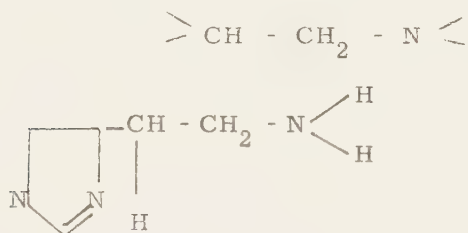
Deux méthodes faisant appel à la pharmacologie clinique, paraissent donner les meilleurs résultats : l'étude de l'électroencéphalogramme chez l'Homme et l'étude des réflexes du vol simulé chez les pilotes. L'étude de l'électroencéphalogramme ne semble pas avoir été entrepris à l'heure actuelle chez l'animal.

Malgré le très grand nombre et la diversité des méthodes retenues, il n'est pas possible de prévoir, avec un faible pourcentage d'erreur, les effets des antihistaminiques en clinique humaine. Le test idéal de mise en évidence d'une action psycholeptique de telles substances reste donc à trouver.

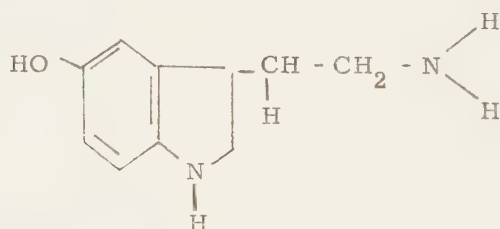
3 - Rôle de la structure chimique :a) - Groupe des phénothiazine :

La prométhazine et l'oxomémazine de formule chimique très voisines ont toutes deux sur l'animal un effet sédatif marqué, effet se retrouvant avec la même importance chez l'Homme. Cette action centrale et prévisible puisque le groupe des phénothiazines est bien connu comme possédant, à côté de propriétés antihistaminiques, des propriétés psycholeptiques. Seul le thiazinamium, dans cette série chimique n'a aucun effet central : la présence d'un ammonium quaternaire dans sa molécule empêche sa pénétration cérébrale et explique cette absence d'effet.

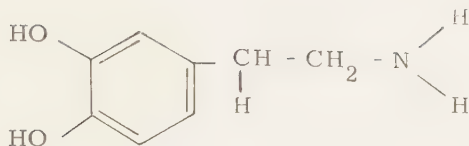
b) - La chaîne éthylamine se retrouve dans toutes les structures chimiques des antihistaminiques (voir tableau II)



Histamine



Hydroxytryptamine



Dopamine et dérivés
(noradrénaline).

On peut supposer que les antihistaminiques exerceraient leurs effets par l'intermédiaire de ces médiateurs soit par un mécanisme pharmacologique au niveau de leurs récepteurs spécifiques soit par un mécanisme biochimique modifiant leur synthèse ou leur dégradation.

4 - Place de la psychopharmacologie dans l'étude pharmacologique prévisionnelle des antihistaminiques.

1 - Comparaison des résultats expérimentaux et cliniques :

Les actions secondaires centrales des antihistaminiques observées chez l'Homme et chez l'Animal sont de même sens, c'est-à-dire qu'une dépression centrale est notée dans les deux cas; celle-ci se caractérise la plupart du temps par une somnolence chez l'Homme et par une diminution de l'activité motrice chez la Souris. Mais cette sédation ne se manifeste chez l'animal qu'à des doses très élevées, bien supérieures aux doses utilisées en thérapeutique.

Cette différence fondamentale entre la clinique et l'expérimentation chez l'animal, limite la pharmacologie prévisionnelle à la simple détermination d'un effet sédatif, sans pouvoir prévoir :

- le temps d'apparition de l'effet central, d'autant plus que le métabolisme de ces substances est probablement différent chez l'Homme et chez l'animal.

- l'intensité et la dose seuil de l'action sédatrice.

L'étude prévisionnelle de telles substances pourrait utiliser à côté des tests psychotropes classiques, d'autres approches complétant et affirmant cette étude.

2 - Autres approches pharmacologiques :

a) - Modifications du conditionnement de l'animal :

A l'heure actuelle, il semble que les méthodes faisant appel aux différents types de conditionnement devraient prendre place dans l'étude expérimentale des antihistaminiques. WINTER et FLATAKER -107 pensent que ces méthodes explorent l'activité d'aires cérébrales dont les modifications semblent représenter un équivalent expérimental des phénomènes observés chez l'Homme après l'administration d'antihistaminiques :

- . augmentation du temps de réactivité, très difficile à déceler mais dangereuse chez tous les conducteurs d'automobile, d'avion et de machines diverses.

- . difficulté de concentration intellectuelle.

- . tendance au sommeil.

Mais l'étude des modifications du conditionnement de l'animal est limitée car l'interprétation des résultats est très délicate, les protocoles expérimentaux sont complexes et le niveau cérébral où elles interviennent est mal connu.

b) - Modifications de l'électroencéphalogramme :

Le développement de techniques nouvelles d'exploration électroencéphalographique et en particulier, l'emploi d'électrodes profondes perfectionnera certainement cette étude, mais jusqu'à ce jour, aucune expérience ne semble avoir été réalisée avec les antihistaminiques.

c) - Modifications biochimiques :

"L'étude du rôle de l'histamine au niveau du système nerveux central semble avoir été quelque peu reléguée au second plan" (DELBARRE - 40). En effet, contrairement à ce qui a été réalisé pour les catécholamines, le métabolisme de l'histamine n'a été que peu étudié.

Il est curieux de constater que seuls un très petit nombre d'auteurs se sont attachés à rechercher d'éventuelles modifications des taux cérébraux d'histamine sous l'influence des antihistaminiques (ADAM et HYE - 2, GREEN et ERICKSON, - 53). Peut être est-ce dû aux faibles taux d'histamine cérébrale et à la difficulté de telles mesures ? Il semble cependant que cette voie puisse être féconde et qu'elle mérite un grand intérêt.

CONCLUSIONS GENERALES

Dans le but de connaître les effets des antihistaminiques sur le système nerveux central, nous avons choisi dix antihistaminiques représentant différentes classes chimiques :

Diphénhydramine, Mépyramine, Bromphéniramine, Cinna - razine, Triprolidine, Prométhazine, Oxoméazine, Thiazinamium, Méclastine, Piméthixène.

Nous avons administré ces substances par voie orale, chez la Souris et nous avons observé les modifications du comportement des animaux vis à vis de dix tests d'études des substances psychotropes. Ces différents tests peuvent être classés en quatre grands groupes :

1 - Tests de comportement en situation libre : test de la motilité, test de l'évasion et test de la planche à trous.

2 - Tests mettant en évidence des phénomènes d'incoordination motrice, tests de la tige tournante, de la traction et de la cheminée.

3 - Test d'inhibition d'un comportement agressif : test de la baille électrique.

4 - Test d'interaction avec les hypnotiques : potentialisation des effets du chloral, du pentobarbital et du barbital.

Les résultats obtenus peuvent être résumés de la façon suivante :

Les substances étudiées provoquent en général un état de sédation, d'intensité variable selon la substance et la dose utilisées. Cependant, ces actions ne sont observées chez la Souris, qu'à doses fortes bien supérieures aux doses utilisées en thérapeutique humaine.

ne. En outre, pour une substance donnée, les doses actives peuvent être différentes selon le test utilisé. Ainsi :

- la diphenhydramine est active sur les tests de l'évasion, de la tige tournante, de la traction, de la cheminée et de la bataille électrique.

- la mépyramine est surtout active sur le test de la motilité spontanée.

- la bromphéniramine est active sur les tests suivants : évasion, tige tournante, traction.

- la cinnarizine est active sur les tests de l'évasion, de la tige tournante et potentialise les effets du chloral.

- la triprolidine est active seulement sur la motilité spontanée et sur la potentialisation des effets du pentobarbital.

- la prométhazine est active sur tous les tests utilisés.

- l'oxométhane est active sur les tests suivants : évasion, planche à trous, tige tournante, potentialisation des effets du chloral.

- le thiazinamium n'est actif que sur la potentialisation des effets du pentobarbital.

- la méclastine est active sur tous les tests utilisés.

- le piméthixène est actif sur les tests de la motilité, de l'évasion, de la tige tournante, de la traction, de la cheminée, et sur la potentialisation des effets du pentobarbital, du barbital et du chloral.

Des dix tests utilisés, celui de l'évasion a permis de mettre en évidence, pour sept substances sur dix, un effet sédatif. Cependant ces effets ne se manifestent qu'à fortes doses.

Les autres tests utilisés ne permettent de mettre en évidence une action centrale que pour quelques substances. Ils sont d'un intérêt beaucoup moins général que le test de l'évasion; ils ont cependant l'avantage de montrer une action sédatrice à doses plus faibles.

Parmi les substances étudiées, nous pouvons distinguer trois groupes :

- 1 - Celui dont les effets sont nets sur presque tous les tests utilisés : prométhazine, méclastine et piméthixène.

2 - Celui dont les effets des substances sont douteux : diphenhydramine, mépyramine, bromphéniramine.

3 - Celui comprenant des substances pour lesquelles l'effet central n'a pu être mis, en évidence au cours de cette étude : cinnarizine, triprolidine et thiazinamium.

Il n'est pas possible avec un seul des tests utilisés de déceler un effet central commun à tous les antihistaminiques étudiés.

Il apparaît difficile de prévoir pour un antihistaminique appartenant à une série chimique nouvelle, avec les tests que nous avons utilisés chez la Souris, l'existence de propriétés sédatives chez l'homme.

Nos résultats ne permettent pas de déceler une corrélation entre l'activité pharmacologique et la constitution chimique.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - ABBOZZO (G.), GENAZZANI (E.), DONATELLI (L.)

L'action du néo-antergan sur les convulsions au cardiazol et sur la narcose à l'avertine.
Arch. Int. Pharm. 1951, 88, 209-222.

- 2 - ADAM (H.M.), HYE (H.K.A.)

Concentration of histamine in different parts of brain and hypophysis of cat and its modifications by drugs
Brit. J. Pharmacol. Chemother. 1966, 28, 137, 145.

- 3 - D'ARCY (P.F.)

The testing of antihistamines
Practitioner 1963, 190, 20-28.

- 4 - BALESTRIERI (A.)

Azione anticonvulsivante e struttura molecolare di derivati fenotiazinici
Arch. Int. Pharm. 1955, 103, 1-2

- 5 - BENDA (R.), ORINSTEIN (E.)

Utilisation d'un antihistaminique nouveau (516 MD).
Limites de son activité et conditions d'emploi
Presse Médicale, 1962, 43, 1996.

- 6 - BOISSIER (J.R.)

L'apport de la pharmacologie expérimentale à l'étude des neuroleptiques et des tranquillisants.
Act. Pharm. 12ème série, Masson, Paris 1959, 1-69.

- 7 - BOISSIER (J.R.)

Pharmacologie prévisionnelle en psychopharmacologie
Activitas Nervosa Superior 1965, 7, 333-340.

8 - BOISSIER (J.R.)

Situation libre et psychotropes "pharmacology of conditioning learning and retention".

Proc. 2nd Int. Pharm. Meeting, Pergamon Press 1965, 25-46.

9 - BOISSIER (J.R.), SIMON (P.)

L'utilisation du test de la traction (Test de Julou-Courvoisier) pour l'étude des psycholeptiques.

Thérapie, 1960, 15, 1170-1174.

10 - BOISSIER (J.R.) SIMON (P.)

La réaction d'exploration chez la souris (note préliminaire)
Thérapie 1962, 17, 1225-1232.

11 - BOISSIER (J.R.), SIMON (P.)

Dissociation de deux composantes dans le comportement d'investigation de la souris.

Arch. Int. Pharm. 1964, 147, 372-387.

12 - BOISSIER (J.R.), SIMON (P.)

Action de la caféine sur la motilité spontanée de la souris.
Arch. Int. Pharm. 1965, 158, 212-221.

13 - BOISSIER (J.R.), SIMON (P.)

Etude pharmacologique prévisionnelle d'une substance psychotrope

Thérapie, 1966, 21, 799 - 818.

14 - BOISSIER (J.R.), SIMON (P.)

Automatisation du test de la planche à trous.

Physiology and Behavior, 1967, 2, 447-448.

15 - BOISSIER (J.R.), SIMON (P.), LWOFF (J.M.)

L'utilisation d'une réaction particulière de la souris (méthode de la planche à trous) pour l'étude des médicaments psychotropes.

Thérapie, 1964, 19, 571-589.

16 - BOISSIER (J.R.), SIMON (P.), LWOFF (J.M.), GIUDICELLI (J.F.)

Modification de l'épreuve de l'évasion : application à l'étude des substances psychotropes.

Thérapie 1965, 20, 1015-1025.

- 17 - BOISSIER (J.R.), SIMON (P.), RAULT (B.)
 Action de quelques antihistaminiques sur le test de la bataille électrique chez la souris.
 Ann. Pharm. Franç. 1968, 26, 277-285.
- 18 - BOISSIER (J.R.), GUERNET (M.), TILLEMENT (J.P.), BLANCO (I.), BLANCO (M.)
 Dosage de l'histamine dans le cerveau entier de rat.
 C.R. Acad. Sc. Paris 1969, 268, 1448-1450.
- 19 - BOISSIER (J.R.), TARDY (J.), DIVERRES (J.C.)
 Une nouvelle méthode simple pour explorer l'action "tranquillisante". Le test de la cheminée.
 Medicina Experimentalis 1960, 3, 81-84.
- 20 - BOVET (D.), WALTHERT (F.)
 Structure chimique et activité pharmacodynamique des antihistaminiques de synthèse.
 Ann. Pharm. Franc., 1944, 2, 3-43.
- 21 - BRITTAIN (R.T.)
 The intracerebral effects of noradrenaline and its modification by drugs in the mouse.
 J. Pharm. Pharmacol. 1966, 18, 621-623.
- 22 - BROWN (D.D.), TOMCHICK (R.), AXELROD (J.)
 The distribution and properties of a histamine-methylating enzyme.
 J. Biological chemistry 1959, 234, 2948-2950.
- 23 - BUDAY (P.V.)
 Pharmacology active substances present in the central nervous system.
 Nature, 1961, 191, 245-247.
- 24 - BURN (J.H.)
 The pharmacology of chlorpromazine and promethazine
 Proc. Roy. Soc. Med. 1954, 47, 617-621.
- 25 - BUSNEL (R.G.), LEHMANN (A.), BUSNEL (M.C.)
 Etude de la crise audiogène de la souris comme test psycho-pharmacologique : son application aux substances de type "tranquilliseur".
 Pathol. et Biol. (Semaine Hôp) 1958, 6, 749-762.

26 - CAMPBELL (D.), RICHTER (W.)

An observational method estimating toxicity and drug actions in mice applied to 68 references drugs.
Acta Pharm. Toxicol. 1967, 25, 345-363.

27 - CARLINI (E.A.), GREEN (J.P.)

Measurement of histamine in the brain and its distribution.
Biochem. Pharmacol. 1963, 12, 1448-1449.

28 - CARLINI (E.A.), GREEN (J.P.)

The subcellular distribution of histamine, slow-reacting substance and 5-hydroxytryptamine in brain of the rat.
Brit. J. Pharmacol., 1965, 20, 264-277.

29 - CHAPUIS, DALMAIS, BELPOIS, MEUNIER

L'oxomémazine (nouvel antihistaminique). Son intérêt en médecine générale.
Lyon Médical, 1965, 38, 413-416.

30 - CHEN (G.), BOHNER (B.)

A study of central nervous system stimulants.
J. Pharmacol. Exptl. Therap. 1958, 123, 212-215.

31 - CHEN (G.), BOHNER (B.)

A study of certain central nervous system depressants.
Arch. Int. Pharm. 1960, 125, 1-20.

32 - CONNEY (A.H.), BURNS (J.J.)

Factors influencing drug metabolism.
Advances in Pharmacol., 1962, 1, 31-58.

33 - CONNEY (A.H.), MICHAELSON (I.A.), BURNS (J.J.)

Stimulatory effect of chlorcyclizine on barbiturate metabolism.
J. Pharmacol. Exptl. Therap. 1961, 132, 202-206.

34 - CONOVICI (L.)

Contributions expérimentales et cliniques à l'étude d'un nouvel antihistaminique. La cinnarizine ou 516 M.D.
Thèse Berne 1962 (Imp. Foulon, Paris).

35 - COURVOISIER (S.)

Some aspects of the pharmacology of chlorpromazine
J. Clin. Exp. Psychopath. 1956, 17, 25-37.

36 - COURVOISIER (S.), DUCROT (R.), JULOU (L.), LEAU (O.)

Propriétés pharmacologiques générales d'un nouveau dérivé de la phénothiazine doué d'activité anti-histaminique et anti-allergique puissante, la dioxo, 9, 9 (diméthylamino-3' méthyl-2' propyl)-10 phénothiazine.

Arch. Int. Pharm. 1962, 135, 364-575.

37 - CRONHEIM (G.), and EHRLICH (M.)

A note on antihistamines and pentobarbital anesthesia :
lack of potentiating effect.

J. Am. Pharm. Assoc. 1951, 40, 415-416.

38 - DASHPUTRA (P.G.), SHARMA (M.L.), JAGTAP (M.K.)
KHAPRE (M.D.), RAJAPURKAR (M.V.)

Modification of metrazol induced convulsions in rats
by antihistaminics.

Arch. Int. Pharm. 1966, 160, 106-112.

39 - DA VANZO (J.P.), DAUGHERTY (M.), RUCKART (R.),
KANG (L.)

Pharmacological and biochemical studies in isolation in
duced fighting mice.

Psychopharmacologia 1966, 9, 210-219.

40 - DELBARRE (B.)

Action de l'histamine sur le conditionnement d'évitement
du rat.

C.R. Soc. Biol. 1968, 162, 1601-1604.

41 - DELBARRE (B.), HARICHAUX (P.)

Sur la potentialisation histaminique du sommeil au chloral
chez la souris. Action des anticholinergiques et des anti-
histaminiques.

C.R. Soc. Biol. 1967, 161, 1441-1445

42 - DEWS (P.B.)

The measurement of the influence of drugs on voluntary
activity in mice.

Brit. J. Pharmacol. 1953, 8, 46-48.

43 - DI MASCIO (A.), HAVENS (L.L.), KLIERMAN (G.L.)

The psychopharmacology of phenothiazine compounds : a comparative study of the effects of chlorpromazine, prométhazine, trifluopérazine and perphénazine in normal males.

J. Nervous Mental Disease 1963, 136, 168-186.

44 - DUNHAM (N.W.), MIYA (T.S.)

A note on a simple apparatus for detecting neurological deficit in rats and mice.

J. Amer. Pharm. Ass. 1957, 46, 208-209.

44 bis - EICHLER, and FARAH

Histamine, its chemistry, metabolism and physiological and pharmacological action.

Handbook of Exptl. Pharm. Springer Verlag, Berlin 1966, 18, 1ère partie, 759-760.

45 - FEINBERG (S.M.)

Histamine and antihistamine agents.

J. Am. Med. Ass. 1946, 132, 702-713.

46 - FEINBERG (S.M.), BERNSTEIN (T.B.)

Histamine antagonist : N-(alpha pyridyl)-N-(alpha thianyl)-N,N-diméthyl ethylène diamine, a new antihistaminique compound. Experimental and clinical experiences.

J. Lab. and Clin. Med. 1947, 32, 1370-1373.

47 - FEINBERG (S.M.) BERNSTEIN (S.T.), HARGIS (B.J.)

Histamine antagonists : comparative experimental studies of certain antihistaminic compounds.

J. Pharmacol. Exptl. Therap. 1950, 99, 195-201.

48 - FUJIMORI (H.)

Potentialisation of barbital hypnosis as an evaluation method for central nervous system depressants.

Psychopharmacologia 1965, 7, 374-378.

49 - FURGIUELE (A.R.), HIGH (J.P.), HOROVITZ (J.P.), BURKE (J.C.)

Comparative central activities of a new dihydrodébénzoxazépin antihistaminic and of pyrilamine.

Arch. Int. Pharm. 1966, 160, 4-13.

50 - GIURGEA (C.E.), MOEYERSOONS (F.E.), EVRAERD (A.C.)

A GABA, related hypothesis on the mechanism of action of the anti-motion sickness drugs.

Arch. Int. Pharm. 1967, 166, 238-251.

- 51 - GOLSTEIN (L.), MURPHEE (H.B.), PFEIFFER (C.C.)
Comparative study of EEG effects of antihistamines in normal volunteers.
J. Clin. Pharmacol. 1968, 8, 42-53.
- 52 - GRAY (W.D.), OSTERBERG (A.C.), RAUH (C.E.)
Neuropharmacological actions of mephenoqualone.
Arch. Int. Pharm. 1961, 134, 198-215.
- 53 - GREEN (H.), ERICKSON (R.W.)
Effect of some drugs upon rat brain histamine content.
Int. J. Neuropharmacol. 1964, 3, 315-320.
- 54 - GREEN (H.), ERICKSON (R.W.)
Effect of some drugs upon the histamine concentration of guinea pig brain.
Arch. Int. Pharm., 1967, 166, 121-126.
- 55 - GROSSLAND (J.)
Chemical transmission in the central nervous system.
J. Pharm. Pharmacol. 1960, 12, 1-36.
- 55 bis - GROSSLAND (J.), WOODRUFF (G.N.), WOODRUFF (J.H.)
The histamine content of brain during bulbo-capnine induced catalepsy.
Life Sciences 1966, 5, 193-197.
- 56 - HALPERN (B.N.)
Les antihistaminiques de synthèse. Essais de chimiothérapie des états allergiques.
Arch. Int. Pharm. 1942, 68, 339-408.
- 57 - HALPERN (B.N.), BRIOT (M.)
Toxicité aiguë comparée de quelques antihistaminiques de synthèse chez le rat.
C.R. Soc. Biol. 1950, 144, 887-890.
- 58 - HALPERN (B.N.), HAMBURGER (J.)
A new synthetic antihistamine substance derived from phenothiazine (phenergan 3277 BP).
Can. Med. Ass. J. 1948, 59, 322-325.

- 59 - HALPERN (B.N.), STIFFEL (C.), LIACOPOULOS-BRIOT (M.)
CONOVICI (L.)

Recherches expérimentales sur un nouvel antihistaminique de
synthèse, la cinnarizine.

Arch. Int. Pharm. 1963, 142, 170-184.

- 60 - HAZARD (J.)

L'intoxication par les antihistaminiques de synthèse et son
traitement.

Sem. des Hôpitaux, 1955, 31, 742.

- 61 - HEINRICH (M.A.)

Central depression of the antihistaminics.

Fed. Proc. 1951, 10, 307.

- 62 - HEINRICH (M.A.)

The effects of the antihistaminic drugs on the central
nervous system in rats and mice.

Arch. Int. Pharm. 1953, 92, 444-463.

- 63 - HERZ (A.), TESCHEMACHER (H.), HOFSTETTER (A.)
KURZ (H.)

The importance of lipid-solubility for the central action
of cholinolytic drugs.

Int. J. Neuropharmacol., 1965, 4, 207-218.

- 64 - JANSSEN (P.A.J.), JAGENEAU (A.H.), NIEMEGEREERS (C.J.E.)

Effects of various drugs on isolation induced fighting beha-
voir of male mice.

J. Pharm. Exptl. Therap. 1960, 129, 471-475.

- 65 - JOSEPH (J.Y.)

Etude de l'oxométhane en traitement ambulatoire
dans les dermatoses prurigineuses.

Rev. Lyon Med. 1964, 13, 997-998.

- 66 - JULOU (L.), DUCROT (R.), BARDONE (M.C.), DETAILLE
(G.Y.), FEO (C.), GUYONNET (J.C.), LOISEAU (G.), PAS-
QUET (J.)

Etude des propriétés pharmacologiques de la diméthyl-
sulfamido - 3 (diméthylamino - 2 propyl)-10 phénothiazine
(8599 R.P.).

Arch. Int. Pharm. 1966, 159, 70-86.

- 67 - KASHUSBA (O.P.), KING (T.A.), HUSTON (M.J.)

Effect of certain drugs on barbiturate anesthesia.
Can. Pharm. J. Sci. Sect. 1957, 90, 369-370.

- 68- KLECHNER (M.S.)

Clinical appraisal of benadryl, pyrabenzamine, and anthallan
in the treatment of allergie disorders.
Ann. Int. Med. 1948, 28, 583-597.

- 69 - KNEIP (P.)

Kletter trieb and Kletter test.
Arch. Int. Pharm. 1960, 126, 238-245.

- 70 - KOSTOWSKI (W.)

A note on effects of some psychotropic drugs on the
agressive behaviour in the ant (formica rufa).
J. Pharm. Pharmacol. 1966, 18, 747-749.

- 71 - KREMZNER (L.T.), PFEIFFER (C.C.)

Identification of substances interfering with the fluorometric
determination of brain histamine.
Biochem. Pharmacol. 1966, 15, 197-200.

- 72 - KWIATKOWSKI (H.)

Histamine in nervous tissue.
J. Physiol. (Londres) 1943, 102, 32-41.

- 73 - LEHMANN (A.)

Contribution à l'étude psychophysiologique et neuropharmacolo-
gique de l'épilepsie acoustique de la souris et du rat.
Agressologie 1964, 5, 311-351.

- 74 -LEHMANN(A.), FLESS (D.A.)

Etude de l'action de drogues psychotropes sur les pro-
cessus d'excitation et d'inhibition du système nerveux
central par le test de la crise audiogène du rat.
Psychopharmacologia, 1962, 3, 331-343.

- 75 - LOEW (E.R.)

Pharmacology of antihistamine compounds.
Physiol. Rev. 1947, 27, 542-573.

76 - LOEW (E. R.)

The pharmacology of Benadryl and the specificity of antihistamine drugs .

Ann. N.Y. Acad Sci. 1950, 50, 1142-1160 .

77 - LOEW (E. R.), MILLAN (R. M.), KAISER (M. E.)

The antihistamine properties of benadryl beta - diméthylamino éthyl benzhydryl ether hydrochloride .
J. Pharmacol. Exptl. Therap. 1946, 86, 229-241 .

78 - LOVELESS (M. H.), BROWN (H.)

A comparison between the clinical effects of pyriben-
zamine and those of benadryl .

The New England J. of Med. 1947, 237, 501-504 .

79 - MARTIN (G. J.), BRENDOL (R.), BEILER (J. M.)

Physiological effects of phenothiazine derivatives .
Arzneimittel Forsch 1956, 6, 408-409 ,

80 - MEDINA (M.), SHORE (P. A.)

Increased sensitivity in a specific fluorometric method
for brain histamine

Biochem. Pharmacol. 1966, 15, 1627-1629 .

81 - MEDINGER (F.)

Action comparée des produits 3277 R. P., 4560 R. P.,
4909 R. P. et du phénobarbital sur les convulsions pro-
voquées par la strychnine, la picrotoxine, la cocaïne
la caféine et l'amphétamine .

C. R. Soc. Biol. 1956, 150, 1340-1343 .

82 - MICHAELSON (A.), DOWE (G.)

The subcellular distribution of histamine in brain tissue

Biochem. Pharmacol. 1963, 12, 949-956 .

83 - MICHAELSON (A.) , WHITTAKER (V. P.)

The subcellular distribution of histamine in guinea pig brain.

Biochem. J. 1962, 84, 1-31 .

84 - NETTER (K. J.), BODENSCHATZ (K.)

Inhibition of histamine -N-methylation by some anti-
histamines .

Biochem. Pharmacol. 1967, 16, 1627-1631 .

- 85 - NYBACH (H.), SEDVALL (G.); KOPIN (I.J.)
Accelerated synthesis of dopamine C 14 from tyroxine
C 14 in rat brain after chlorpromazine .
Life Sciences 1967, 6, 2307-2312 .
- 86 - OLANSKY (M.), OLANSKY (S.)
Antihistaminic activity of dexbrompheniramine (Disomer)
Appraisal in pediatric allergies .
Ann. Allergy 1960, 18, 415-419.
- 87 - PARROT (J.L.)
Syndromes histaminiques et antagonistes de l'histamine .
Pres. Med. 1942, 50, 771-772 .
- 88 - PELLERAT (J.)
Etude thérapeutique d'un nouvel antihistaminique .
Le 6.847 R.P.
Rev. Lyon Med. 1964, 13, 403-410 .
- 89 - PFEIFFER (C.C.), GOLDSTEIN (L.), MURPHEE (H.B.)
JENNEY (E.H.)
Electroencéphalographic essay of antianxiety drugs .
Arch. Gen. Psychiatry 1964, 10, 446-453 .
- 90 - PLICHET (A.)
Les nouveaux antihistaminiques de synthèse .
Presse Médicale 1947, 55, 232-233 .
- 91 - RAYNAUD (G.)
Histamine et antihistaminiques. Données physiologiques
et pharmacodynamiques .
Prod. Pharm. 1960, 15, 249-262.
- 92 - SACHS (B.A.)
The toxicity of benadryl : report of a case and review
of the literature .
Ann. Int. Med. 1948, 29, 135-144 .
- 93 - SHERMAN (J.F.)
Enhancement of the central nervous system effects of
strychnine and pentobarbital by diphenhydramine .
Science 1956, 123, 1170-1171 .

94 - SHORE (P.A.), BURKLALTER (A.), COHN (V.H.)

A method for the fluorometric assay of histamine in tissues.
J. Pharm. 1959, 127, 182-186.

95 - TAKAYANAGI (I.)

Phenothiazine derivatives - Relationship between
peripheral and central actions.
Arzneimittel Forsch 1964, 14, 694-698.

96 - TEDESCHI (D.H.), BENIGNI (J.P.) ELDER (C.J.), YEAGER (J.C.), FLANIGAN (J.V.)

Effects of various phenothiazines on minimal electroschock
seizure threshold and spontaneous motor activity of mice.
J. Pharm. Exptl. Therap. 1958, 123, 35-38.

97 - TEDESCHI (R.E.), TEDESCHI (D.H.) MUCHA (A.), COOK (L.)
MATTIS (P.), and fellows.

Effects of various centrally acting drugs on fighting beha-
viour of mice.
J. Pharm. Exptl. Therap. 1959, 125, 28-34.

98 - VAN NEER (F.J.C.), ZWAAN (C.)

Antihistaminics and babilurates.
Arch. Int. Pharm. 1953, 94, 360-363.

99 - VAN PROOSDIJ - HARTZEMA (E.G.), De JONGH (D.K.)

A new piperazine compound with antihistaminic activity :
N. benzhydryl -N'-transcinnamyl piperazine hypochloride.
Acta Physiol. et Pharm. Neerl. 1959, 8, 337-342.

100 - VERNON (E.), VERNIER (G.), UNNA (K.R.)

The experimental evaluation of antiparkinsonian compounds.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 1956, 64, 690-704.

101 - VIAUD (P.)

Les amines dérivés de la phénothiazine.
J. Pharm. Pharmacol. 1954, 6, 361-389.

102 - VOGT (M.)

Les amines biogènes du système nerveux.
Act. Pharmacol. 1963, 16, 155-168.

103 - WALDBOTT (G.L.)

The antihistaminic drugs.
J. Am. Med. Assoc. 1947, 135, 207-209.

104 - WARIN (R.P.)

Antihistamine therapy with special reference to skin disorders.

British Med. J. 1954, 4870, 1066 -1069 .

105 - WARNER (G.C.H.)

Essai d'un nouvel antihistaminique dans la byssinose .

Arch. Mal. Prof. Med. du Travail et de la Sécurité Sociale, 1964, 25, 123-126.

106 - WINTER (C.A.)

The potentiating effect of antihistaminic drugs upon the sédative action of barbiturates .

J. Pharm. Exptl. Therap. 1968, 94, 7-11.

107 - WINTER (C.A.), FLATAKER (L.)

The effect of antihistaminic drugs upon the performance of trained rats.

J. Pharm. Exptl. Therap. 1951, 101- 156-162 .

108 - WINTER (C.A.), FLATAKER (L.)

Effect of antihistaminic drugs upon trained rats .

Fed. Proc. 1949, 8, 169 .

108 bis - WHITE (T.)

Inhibition of the methylation of histamine in rat brain .

J. Physiol. 1961, 159 191-197.

109 - WOLFROMM (R.)

Communications personnelles .

110 - WOLFROMM (R.), LIACOPOULOS (P.)

Etude clinique d'un nouvel antihistaminique de synthèse .

Le Chlorhydrate de trans-1 (4-méthylphényl)-1 (-2-pyridyl) -3-pyrrolidinoprop-1-ène .

Semaine des Hôp. de Paris (Sem. Med. Prof. et Med.Soc.) 1957, 13, 1-3 .

111 - WYNGAARDEN (J.B.), SEEVERS (M.H.), MICH (A.A.)

The toxic effects of antihistaminic drugs .

J. Am. Med. Assoc. 1951, 145, 277-282 .

- 112 - YONKMAN (F.F.); CHESS (D.), MATHIESON (D.), HANSEN (N.)

Pharmacodynamic studies of a new antihistamine agent,
N'-pyridyl-N' benzyl-N-diméthyl éthylène diamine H Cl,
pyribenzamine H Cl.

J. Pharm. Exptl. Therap. 1946, 87, 256-264 .

oOo

